

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 29 mars 1900, à 1 heure

PAR

W. ROSENSTEIN

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RELATIONS

entre la constitution chimique

ET L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS ALKYLÉS DES ALCALOÏDES

Président : M. POUCHET, Professeur.

Jugés : MM. {
DIEULAFOY, Professeur.
WIDAL, Agrégé.
CHASSEVANT, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE DES THÈSES

DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

OLLIER-HENRY

11 ET 13 RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

N°

275

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 29 mars 1900, à 1 heure

PAR

W. ROSENSTEIN

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RELATIONS

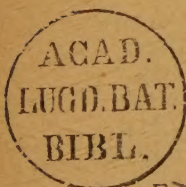
entre la constitution chimique

ET L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS ALKYLÉS DES ALCALOÏDES

Président : M. POUCHET, Professeur.

Juges : MM. {
DIEULAFOY, Professeur.
WIDAL, Agrégé.
CHASSEVANT, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical



IMPRIMERIE DES THÈSES
DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
OLLIER-HENRY

11 ET 13 RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE
PARIS

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen Professeurs.....

Anatomie.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et chimie minérale.....
Histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Opérations et appareils.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie comparée et expérimentale.....

M. BROUARDEL.
MM.
FARABEUF.
CH RICHET
GARIEL.
GAUTIER.
BLANCHARD.
BOUCHARD.
HUTINEL.
DEBOVE.
LANNELONGUE
CORNIL.
MATHIAS DUVAL.
BERGER.
POUCHET.
LANDOUZY.
PROUST.
BROUARDEL.
BRISSAUD.
CHANTEMESSE.

Clinique médicale.....

Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies syphilitiques.....
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en-
céphale.....
Clinique des maladies nerveuses.....

POTAIN.
JACCOUD.
HAYEM.
DIEULAFOY.
GRANCHER.
FOURNIER.

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
Clinique des voies urinaires.....
Clinique d'accouchement.....

JOFFROY.
RAYMOND
TERRIER.
DUPLAY.
LE DENTU.
TILLAX.
PANAS.
GUYON.
BUDIN.
PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.
ACHARD.
ALBARRAN.
ANDRÉ.
BONNAIRE.
BROCA Auguste.
BROCA André.
CHARRIN.
CHASSEVANT.
DELBET.
DESGREZ.

MM.
DUPRÉ.
FAURE.
GAUCHER.
GILLES DE LA
TOURETTE.
HARTMANN.
LANGLOIS.
LAUNOIS.
LEGUEU.
LEJARS.

MM.
LEPAGE.
MARFAN.
MAUCLAIRE.
MENÉTRIÉR.
MERY.
ROGER.
SEBILEAU.
TEISSIER.
THIERY.

MM.
THIROLOIX.
THOINOT.
VAQUEZ.
VARNIER.
WALLICH.
WALTHER.
WIDAL.
WURTZ.

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MÈRE

Hommage du plus sincère amour filial

A MON MEILLEUR AMI

VICTOR JACOBSON

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. POUCHET

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale
à la Faculté de médecine de Paris

AVANT PROPOS

L'action bienfaisante de quelques plantes est connue depuis les temps les plus reculés de l'antiquité. On utilisait leurs propriétés tant bien que mal, guidé par des observations purement empiriques. Mais ce n'est qu'au commencement de ce siècle qu'on a réussi à isoler des végétaux usités en thérapeutique quelques principes cristallins doués de propriétés médicamenteuses analogues à celles de la plante qui les avait fournis.

Après la morphine découverte par Sertuerner, la quinine isolée par Pelletier et Caventou, le nombre d'alcaloïdes extraits des végétaux augmente sans cesse. On a étudié l'action physiologique et apprécié la valeur pharmacodynamique de chacun d'eux et de la sorte on a pu déterminer exactement le principe auquel chaque végétal doit son action médicamenteuse. A la suite de ces travaux analytiques, plusieurs produits se sont montrés très actifs et utilisables au point de vue pharmacodynamique, d'autres au contraire indifférents, voire même nuisibles.

De cette façon on pût se servir à la place d'un mélange complexe, d'un produit bien défini dont les effets étaient connus à l'avance.

Nous ne voulons nullement dire par là qu'il faille pros-

crir de l'usage thérapeutique les préparations galéniques. Souvent même celles-ci sont d'une efficacité plus grande que le principe actif qu'elles renferment; nous n'avons qu'à citer pour exemple le Genêt, l'écorce de Grenadier, l'extrait de Fougère mâle, etc., mais dans ces cas particuliers on se rend parfaitement compte de l'effet de l'association complexe où se trouve le principe actif et de l'avantage qu'on peut en retirer.

Le progrès étonnant réalisé en chimie organique dans ces derniers temps a permis de pousser l'analyse plus loin. La découverte de la constitution chimique de la conicine confirmée par la synthèse de Ladenburg, a été suivie d'une série de découvertes analogues; aussi connaît-on aujourd'hui la structure intime d'un certain nombre d'alcaloïdes végétaux, tels que l'atropine, l'hydrastine, la papavérine, la narcotine, la cocaïne, etc.

Il était logique, après avoir trouvé la constitution chimique d'un produit médicamenteux, d'étudier les différents groupes chimiques qui entrent dans sa composition de façon à apprécier la valeur pharmacodynamique de chacun d'eux. De même qu'il y a dans les plantes des principes utiles et d'autres nuisibles, il était permis de penser que dans la constitution de l'alcaloïde médicamenteux tel ou tel groupe chimique jouissait d'une valeur spéciale et imprimait au principe son action caractéristique.

On sait actuellement par exemple que l'action mydriatique de l'atropine est due principalement à la tropine et non pas à l'acide tropique; et de même, que l'action spécifique de la cocaïne sur les terminaisons des nerfs

sensibles est due à l'ecgonine qui entre dans sa composition.

L'introduction dans la molécule d'un produit, de différents groupes chimiques à action pharmacodynamique déterminée, nous laisse entrevoir la possibilité de modifier l'action de ce produit dans un sens déterminé. De même il serait possible peut-être d'éliminer certains groupes pour éviter leur action fâcheuse, et de les remplacer par d'autres plus utiles.

Les observations que l'on est à même d'utiliser actuellement sont encore plutôt rares, de sorte que leur application pratique est très limitée. M. Joannin dans la préface de sa thèse inaugurale (1) a fait une étude historique et un aperçu critique des faits connus jusqu'à nos jours sur ce sujet.

De cette étude il ressort qu'il est encore difficile de généraliser les faits connus, et que les applications chimiques des résultats acquis sont encore peu nombreuses. La majorité des médicaments nouveaux dont la préparation est basée sur le remplacement de certains groupes chimiques préexistants par d'autres groupes, (par exemple la phénacétine, la dionine, etc.) a été découverte d'une façon empirique.

Les faits théoriques plus ou moins précis actuellement déterminés n'ont pas tous reçus d'application pratique.

Mais n'est-ce pas là, la marche suivie par la science dans ses applications pratiques ! Les faits isolés s'accu-

(1) JOANNIN. Toxicologie comparée de quelques azols. *Thèse inaugurale*, Fac. Méd., Paris. O. Doin, éditeur, 1899, in-8° 60 p., 2 planches.

mulent peu à peu pour aboutir à de fertiles généralisations. L'étude pharmacodynamique des groupes et des radicaux chimiques se transformera en une science précise et au lieu de chercher par la voie empirique la solution de problèmes thérapeutiques, il est permis de prévoir que l'on pourra combiner à son gré les divers éléments chimiques et aboutir de cette façon à une action médicamenteuse certaine et prévue d'avance.

Avant d'aborder le sujet de notre thèse nous profitons de cette occasion pour exprimer notre respectueuse reconnaissance à tous nos maîtres qui nous ont guidé dans notre instruction médicale soit par leurs leçons soit par leur enseignement clinique dans les hôpitaux.

C'est surtout à notre maître M. le professeur Pouchet que nous voulons témoigner ici nos sentiments de profonde reconnaissance pour son aimable accueil, pour ses précieux conseils et surtout pour l'exemple de sa méthode rigoureusement scientifique qui nous a constamment inspiré, pendant l'exécution de notre travail.

Nous adressons également nos remerciements sincères à MM. Joanin et Brissemoret pour l'intérêt qu'ils ont témoigné à nos recherches pendant notre séjour au laboratoire.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

La question que nous nous sommes proposé d'étudier dans ce travail a plus particulièrement rapport aux modifications pharmacodynamiques imprimées à un alcaloïde lorsqu'on vient à introduire dans le noyau de constitution de ce corps un radical alcoolique.

Malgré des recherches multiples on ne peut faire à l'heure actuelle aucune généralisation à ce sujet. Tout ce qu'il est permis d'affirmer c'est que l'introduction d'un groupe alkylique dans le noyau d'un alcaloïde modifie dans la majorité des cas son action physiologique, cette modification étant surtout quantitative.

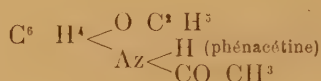
Ainsi la théobromine qui contient un CH^3 en moins que la caféine ne provoque des convulsions qu'à une dose toxique. Chez le lapin la théobromine serait plus diurétique et son action plus durable que celle de la caféine qui en outre est 5-6 fois plus toxique que la théobromine (1).

Autre exemple : CH^3 substitué à un hydrogène dans la phénacétine augmente considérablement l'action primi-

(1) *Arch. für. exp. Path. und. Ph.*, xxiv, 85, Schroeder.

tive narcotique et antinévralgique de ce corps. L'action antipyrétique reste la même. Chez les animaux le maximum d'action narcotique et antinévralgique est atteint avec la méthylphénacétine ; le maximum antipyrétique avec la méthyl et l'éthylphénacétine. Dans les mêmes conditions $C^3 H^7$ diminue l'action antinévralgique, narcotique et antipyrétique de la phénacétine ; $C^5 H^{11}$ la diminue davantage. L'éthylphénacétine est la moins toxique de tous ces dérivés.

Le remplacement de $C^2 H^5$ dans le groupe éthoxyle de la phénacétine par d'autres alkyles donne les mêmes résultats. Le maximum d'action est toujours atteint avec CH^3 ; le minimum de toxicité avec $C^3 H^5$ (1)



Grimaux, Laborde et Bourru (2) ont fait une série de belles recherches sur l'action physiologique comparée des dérivés de la quinine dans lesquels CH^3 du groupe méthoxylique est remplacé successivement par H, $C^2 H^5$, $C^3 H^7$ et $C^5 H^{11}$.

$C^{19} H^{21} Az^2 OOH$	Cupréine
» » » » $O CH^3$	Quinine
» » » » $O C^2 H^5$	Quinéthyline
» » » » $O C^3 H^7$	Quinopropylene
» » » » $O C^5 H^{11}$	Quinoamyline (Grimaux et Arnaud.)

(1) HINSBERG et TEUPEL. — *Arch. für exp., Path. und Pharm.*, XXXIII, p. 216.

(2) C. R., CXVIII, p. 1303.

La cupréine injectée sous la peau de cobaye, de chien, de lapin, provoque une anesthésie locale pendant plusieurs jours et l'abaissement thermique de 1°, sans tremblements ni convulsions. La dose toxique chez le cobaye de 250 à 300 grammes est deux fois plus grande que celle de la quinine.

La quinéthylène donne lieu à des phénomènes du même ordre que la quinine, mais plus marqués : ivresse quinique, analgésie du membre injecté, tremblement bilatéral, abaissement thermique en moyenne de 2°-3°; ce corps est plus toxique que la cupréine et que la quinine ; une dose de 0,15 ctgr. de la base, injectée à l'état de sel amène la mort chez un cobaye de 400 grammes.

De même la *quinopropylène* a une action analogue, mais beaucoup plus intense à doses égales ; 0,025 mgr. chez un cobaye de 400 gr. amènent un abaissement thermique de 2° après 15 minutes et de 5° après 2 heures, avec ivresse quinique, tremblement bilatéral, incoordination motrice, collapsus, stupeur, somnolence. L'animal se remet au bout de 24 heures. Quelques jours après, chez le même animal 0,05 ctgr. amènent la mort avec des accès convulsifs, épileptiformes et des phénomènes asphyxiques. La quinopropylène est 4 fois plus toxique que la quinine.

En résumé : ces alcaloïdes ont une action analogue à celle de la quinine, mais plus marquée pour la quinéthylène et pour la quinopropylène dont le pouvoir antithermique est beaucoup plus considérable que celui de la quinine.

Les essais thérapeutiques ont confirmé ce que faisait prévoir l'étude physiologique de ces alcaloïdes.

On voit donc par l'étude comparée et successive de l'action physiologique de ces corps en partant de la cupréine pour finir par la quinopropyline, s'accroître au fur et à mesure de l'introduction d'un nouveau groupe CH^3 , la toxicité et l'action antithermique des corps dérivés. On ne constate pas toutefois la même régularité dans les expériences de Hinsberg et Teupel avec les dérivés analogues de la phénacétine que nous venons de citer plus haut. Des recherches toutes récentes sur la dionine viennent confirmer l'impossibilité où l'on se trouve de conclure nettement sur la valeur pharmacodynamique comparée des divers alkyles.

Il nous est permis de croire que même à la suite de recherches très minutieuses et étendues il serait difficile de répondre d'une façon nette et précise à la question suivante : quel changement se produit-il dans l'action physiologique d'un alcaloïde par l'introduction dans sa molécule de un ou de plusieurs alkyles ? En voici la raison. Le changement que provoque l'alkyle est lié non seulement à l'action de ce radical chimique, mais également à la place qu'il occupe dans l'alcaloïde, et à l'atome auquel il vient s'attacher. L'exemple suivant précisera ces considérations. Dans l'acétanilide $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH} - \text{OCCH}^3$, on peut remplacer l'hydrogène par CH^3 dans deux groupes différents. Les produits qui en résulteraient : $\text{C}^6\text{H}^3\text{CH}^3\text{AzH} - \text{OCCH}^3$ et $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzCH}^3 - \text{OCCH}^3$ bien qu'isomères pourraient ne pas avoir la même action physiologique. Par conséquent pour étudier

les modifications physiologiques provoquées par la présence de CH^3 ou de C^2H^5 dans des substances analogues telles que, par exemple, l'acétanilide et la phénacétine, il faut avoir soin de substituer l'alkyle dans les groupes analogues, dans C^6H^5 ou bien dans AzH pour le cas particulier.

La question que nous nous étions posée au début de nos recherches, était la suivante :

QUELS SONT LES CHANGEMENTS IMPRIMÉS AUX PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES PAR LA FIXATION DES ALKYLES A L'AZOTE NUCLÉAIRE DES ALCALOÏDES A BASE PYRIDIQUE ?

Nous avons trouvé une réponse dans les « Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique » de Nothnagel et Rossbach (traduction française 1889, p. 780) :

« Les alcaloïdes et les dérivés alkyliques d'un grand nombre d'alcaloïdes appartenant à ce groupe produisent sur l'organisme animal des effets analogues ; ils ont pour caractère principal de paralyser les terminaisons intramusculaires des nerfs moteurs, tout en laissant intacte l'excitabilité de la substance musculaire. Voici l'énumération de ces composés : Curarine, conicine, DÉRIVÉS ALKYL- LIQUES D'UN GRAND NOMBRE D'ALCALOÏDES, C'EST-A-DIRE D'ALCALOÏDES DANS LESQUELS H EST REMPLACÉ PAR UN RADICAL D'ÉTHYLE DE MÉTHYLE OU D'AMYLE ; ces dérivés alkyliques sont : méthyldephinine, méthylstrychnine, méthylbrucine, méthylatropine, méthylquinidine, méthylquinine, méthyleinchonine, méthylvératrine, méthyl- nicotine, éthylstrychnine, éthylbrucine, éthylnicotine, amyleinchonine, amylvératrine ; enfin mentionnons encore

les bases ammoniacales des hydrocarbures simples, par exemple l'iodure de tétraméthylammonium. »

Hoppe-Seyler à propos de ses travaux sur l'action physiologique de la quinotoxine (diméthylsulfate de diquinolyline) dont nous aurons encore l'occasion de parler dans un autre chapitre, donne une réponse analogue à la précédente :

« Toute la scène d'empoisonnement par la quinotoxine ressemble au plus haut degré à celle d'intoxication par le curare ; C'EST A LA PRÉSENCE DANS SON NOYAU DE DEUX GROUPES MÉTHYLIQUES QUE LA QUINOTOXINE DOIT SON ACTION CURARISANTE.

« De même Brown et Fraser ont trouvé que LES PRODUITS METHYLÉS ET ÉTHYLÉS DE DIVERS ALCALOÏDES POSÈDENT UNE ACTION ANALOGUE A CELLE DU CURARE. Ces auteurs en particulier ont pu constater que la méthylstrychnine, la méthylthébaïne, la méthylbrucine, la méthylcodéïne et la méthylmorphine paralysent les terminaisons des nerfs moteurs. La méthylaniline, l'éthylaniline et l'amylaniline agissent de la même façon d'après Cahours et Jolyet. Les iodures de tétraméthylammonium et de tétraéthylammonium (Rabuteau), de phényltriéthylammonium, de phénylméthylamylammonium et autres bases quaternaires dérivées de l'aniline et de la toluidine montrent une même analogie d'action. Cerverello a observé l'action curarisante du triméthylloxéthylammonium et du triméthylphénylammonium. Boehm et Faure arrivent aux mêmes conclusions avec la méthylstrychnine que Brown et Fraser. Pour les dérivés de quinoléine, Bochefontaine a trouvé l'action curarisante du

chlorure d'oxéthylquinoleinammonium. Par contre la méthyl, l'éthyl et l'amylquinoléine n'agiraient pas de la même façon (Kenderick) ».

D'après les auteurs que nous venons de citer l'action curarisante de tous ces dérivés alkylés serait due uniquement à la fixation du radical alkylé à l'azote de l'alcaloïde. Dans les recherches de Brown and Fraser et de Cahours, Jolyet et Pelissard, nous avons cependant relevé quelques faits qui paraissent être en contradiction avec les assertions de Nothnâgel et Rossbach et de Hoppe-Seyler. Après avoir donné les résultats de l'action physiologique de la conine, de l'éthylconine et de l'iodure de diéthylconium Pelissard dit dans sa thèse (1).

« L'éthylconine et le chlorhydrate d'éthylconine, relativement à l'action qu'ils exercent sur les nerfs moteurs, aussi bien chez les grenouilles que chez les mammifères, n'est pas sensiblement différente de celle causée par la conine même. Une différence à signaler entre la conine l'éthylconine et leurs sels est celle qui a rapport aux convulsions qui précèdent la période de paralysie. Les convulsions sont en effet plus intenses et plus durables par le chlorhydrate d'éthylconine et par l'éthylconine que par la conine.

« L'iodure de diéthylconium diffère de la conine et de l'éthylconine : la paralysie du mouvement produite par l'iodure de diéthylconium, en effet, n'est pas précédée de la période de convulsions que l'on voit signalée

(1) *Thèse* de Paris, 1869.

dans les expériences par la conine et l'éthylconine. Sous ce rapport, par la paralysie de mouvements volontaires et reflexes avec absence d'excitation médullaire et de convulsions, l'intoxication par l'iodure de diéthylconium se rapproche beaucoup de celle produite par les iodures de méthylstrychnium, thébaïum, etc. ».

Le radical éthyle fixé à l'azote de la conine en remplacement de l'hydrogène ne change donc en rien l'action physiologique de la conine et rend seulement chez les animaux à sang chaud « les convulsions plus intenses et plus durables » tandis que la fixation du deuxième éthyle abolit son pouvoir convulsivant et rapproche l'action de l'iodure de diéthylconium à celle du méthylstrychnium, méthylthébaïum, etc., c'est-à-dire la rend curarisante.

L'auteur constate seulement l'existence de cette différence entre l'éthylconine et l'iodure de diéthylconium sans donner à ce fait une interprétation chimique. Où faut-il chercher la cause de ce phénomène ? La fixation du premier éthyle est-elle insuffisante pour abolir les convulsions provoquées par la conine, son pouvoir convulsivant ne disparaissant qu'après la fixation du deuxième éthyle ? Ou bien faut-il chercher la cause de cette différence dans les propriétés chimiques qui ne sont pas les mêmes dans l'éthylconine, base tertiaire et l'iodure de diéthylconium, base quaternaire ?

Boehm (1) a exprimé l'opinion suivante dans une communication privée à Santesson: « il est probable

(1) *Arch. für exp. Path. und Ph.*, xxxv (1895), p. 28.

que les propriétés quaternaires de l'azote son une des conditions chimiques nécessaires pour provoquer l'action intense (paralysante) exercée par ces corps sur les terminaisons nerveuses. » Dans le même travail (1), Santesson à côté de cette communication de son maître, attribue néanmoins l'action paralysante aux produits de substitution alkylés : « LES PRODUITS DE SUBSTITUTION ALKYLÉS (ALKYLSUBSTITUTIONS PRODUKTE) DES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX, PRODUISENT UNE ACTION SUR LES NERFS PÉRIPHÉRIQUES PLUS FORTE QUE LEURS BASES D'ORIGINE ; et plusieurs d'entre eux, les : méthylquinine, méthyl et amyleinchonine, méthylquinidine, méthylmorphine (codeïne, thébaïne) sont des poisons nerveux énergiques, tandis que leurs bases d'origine ne sont curarisantes même pas à doses toxiques. L'ALKYLISATION AUGMENTE DONC L'INTENSITÉ DE L'ACTION PARALYSANTE SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES » (2).

Pour Santesson l'ALKYLE SUBSTITUÉ communiquerait aux alcaloïdes la même action physiologique que celle produite par les bases quaternaires.

A la suite de ces diverses interprétations nous nous sommes posé le problème suivant :

L'alkylation, c'est-à-dire la fixation de un ou de plusieurs radicaux alcooliques à l'azote nucléaire de l'alcaloïde transforme-t-elle à elle seule le pouvoir convulsivant de certains alcaloïdes en pouvoir paralysant ou

(1) *Ibidem*, p. 27.

(2) Nous aurons l'occasion de discuter ces conclusions de Santesson dans le IV^e chapitre.

faut-il attribuer cette propriété à la constitution quaternaire de ces bases?

Enfin, quel changement imprime à l'action physiologique la fixation unique des alkyles?

Nous avons pensé que la comparaison de deux séries parallèles de produits alkylés les uns étant des bases tertiaires et les autres des bases quaternaires permettrait d'élucider un peu ce point important de pharmacodynamie.

Nos conclusions résultent surtout d'expériences faites avec les dérivés alkylés et polyalkylés de la cinchonine. Nous avons complété nos expériences par l'étude de quelques dérivés alkylés de la quinine et de la pyridine.

Pour être sûr de la pureté des produits dont nous nous servions, nous les avons préparés avec toutes les précautions désirables et nous avons vérifié soigneusement leurs points de fusion.

Avant de donner la description de nos expériences et de discuter leur valeur pharmacodynamique nous ferons un exposé chimique de la question pour préciser les formules de constitution des produits que nous avons employés et éviter autant que possible toute confusion dans l'interprétation de nos faits expérimentaux.

CHAPITRE II

PARTIE CHIMIQUE

L'étude de la constitution des dérivés alkylés des alcaloïdes du Quinquina étant assez complexe, nous croyons utile, au début de ce chapitre, de rappeler la constitution de dérivés analogues plus simples. Nous passerons tout d'abord en revue le mode de formation des dérivés alkylés de l'ammoniaque. Nous étudierons ensuite les réactions de même ordre avec la pipéridine, la cinchonine et la quinine. Les modifications qui existent dans le mode de formation des dérivés de ces derniers corps ne sont en réalité que secondaires et dues à la complexité plus grande de leur molécule.

L'alkylation successive de l'ammoniaque s'explique fort bien par le tableau schématique de la réaction de A. W. Hofmann :

I. — $\text{Az H}^3 + \text{CH}^3 \text{I} = \text{Az H}^2 \text{CH}^3 \text{HI}$; un atome de H dans Az H^3 est remplacé par CH^3 ; il en résulte l'iodhydrate de méthylamine, base primaire qui peut être mise en liberté par une solution faible de KOH ou de NaOH ;



II. — $\text{Az H}^2 \text{CH}^3 + \text{CH}^3 \text{I} = \text{Az H} (\text{CH}^3)^2 \text{HI}$; le même processus a lieu encore une fois et il en résulte l'iodhydrate de diméthylamine, base secondaire ; $\text{Az H} (\text{CH}^3)^2 \text{HI} + \text{KOH} = \text{Az H} (\text{CH}^3)^2 + \text{KI} + \text{H}^2 \text{O}$.

III. — $\text{Az H} (\text{CH}^3)^3 + \text{CH}^3 \text{I} = \text{Az} (\text{CH}^3)^3 \text{HI}$, l'iodure de triméthylamine, base tertiaire ; $\text{Az} (\text{CH}^3)^3 \text{HI} + \text{KOH} = \text{Az} (\text{CH}^3)^3 + \text{KI} + \text{H}^2 \text{O}$.

Dans toutes les réactions précédentes le méthyle se substitue à un atome d'hydrogène pour donner l'iodhydrate d'ammoniaque méthylé une, deux ou trois fois soit méthyl, diméthyl, triméthylamine.

Les iodhydrates de ces bases sous l'influence d'une solution alcaline faible mettent en liberté la base correspondante. Les bases aussi bien que leurs sels présentent entre elles une analogie complète au point de vue chimique.

IV. — $\text{Az} (\text{CH}^3)^3 + \text{CH}^3 \text{I} = \text{Az} (\text{CH}^3)^4 \text{I}$, iodure de tetraméthyl-ammonium ou iodométhylate de triméthylamine ; ce produit n'est plus un iodhydrate, il ne se décompose pas sous l'influence d'une solution alcaline faible ; c'est une base quaternaire qui, sous l'influence de $\text{Ag}^2 \text{O}$ humide, se transforme en hydrate de tetraméthyl-ammonium $\text{Az} (\text{CH}^3)^4 \text{OH}$, lequel soumis à la distillation se dédouble en $\text{Az} (\text{CH}^3)^3$ et en $\text{CH}^3 \text{OH}$.

Donc l'ammoniaque, les bases primaires et secondaires, traitées par $\text{CH}^3 \text{I}$ échangent un atome d'hydrogène contre un méthyle pour donner les *iodhydrates* des bases méthylées, que l'on pourrait appeler produits de

substitution, tandis que les bases tertiaires sont transformées par le même agent en iodométhylates, bases quaternaires qui sont des produits *d'addition*. Ces considérations sont applicables non-seulement aux dérivés ammoniacaux de la série grasse, mais aussi à ceux de la série aromatique et dans une certaine mesure aux alcaloïdes dans lesquels Az fait partie du noyau.

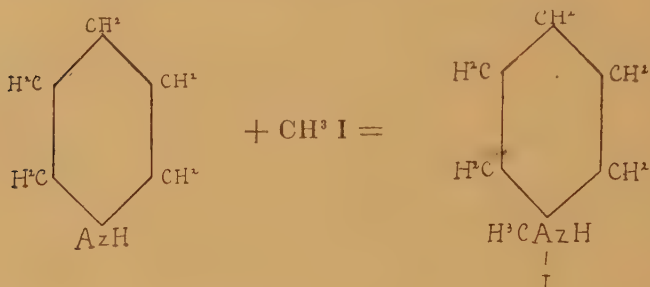
Ainsi pour ne citer que l'exemple le plus simple, l'aniline, C^6H^5AzH (phénylamine), traitée par CH^3I donne l'iodhydrate de méthylaniline, $C^6H^5AzHCH^3HI$ d'abord; l'iodhydrate de diméthylaniline ensuite. La diméthylaniline ou diméthylphénylamine étant une base tertiaire donne avec CH^3I l'iodométhylate de diméthylphénylamine, une base quaternaire.

Quant aux alcaloïdes végétaux il est évident qu'ils donneront avec CH^3I des produits de substitution s'ils possèdent un azote secondaire ou hydrogéné, AzH , ou bien des iodométhylates ou des bases quaternaires si leur azote est un azote tertiaire.

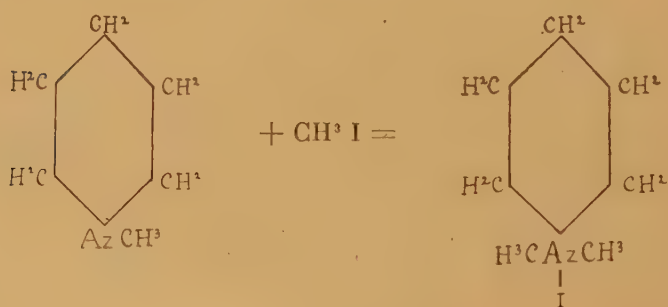
Mais comme la méthylation successive des alcaloïdes apporte quelques modifications aux réactions étudiées précédemment, nous étudierons d'abord la méthylation successive (Abbauméthode de A. W. Hofmann) des alcaloïdes secondaires et tertiaires pour arriver à l'examen des mêmes réactions avec la cinchonine et la quinine.

La pipéridine et l'iodure de méthyle.

La pipéridine comme base secondaire donne avec $\text{CH}_3 \text{I}$ l'iodhydrate de méthylpipéridine.

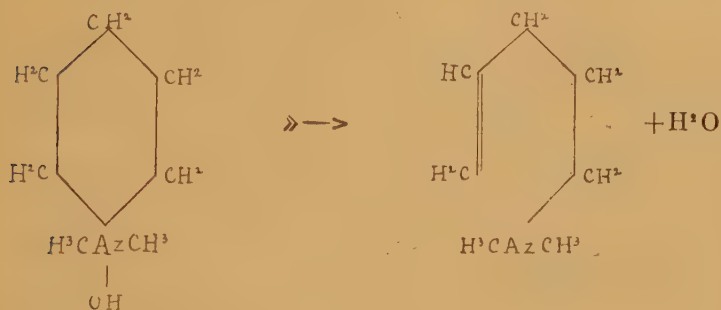


Celle-ci mise en liberté de son sel par une solution alcaline faible s'unit de nouveau avec $\text{CH}_3 \text{I}$ pour donner l'iodométhylate de méthylpipéridine.

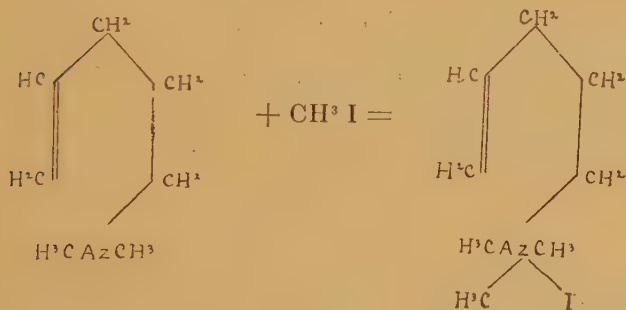


Ce produit d'addition se transforme comme toutes les bases quaternaires sous l'influence de $\text{Ag}^2 \text{O}$ humide en hydrate de diméthylpipéridine. Au lieu de dissocier ce produit en méthylpipéridine et $\text{CH}_3 \text{OH}$ comme on

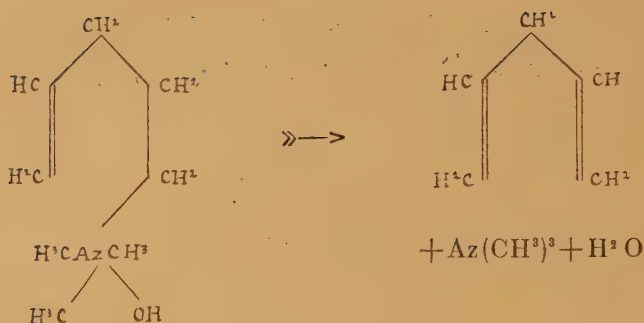
pourrait l'attendre, la distillation détermine la rupture d'une liaison qui unit Az au noyau.



La diméthylpipéridine qui en résulte est une base tertiaire et peut s'unir avec un CH₃ I.



L'iodométhylate de diméthylpipéridine transformé préalablement en hydrate et soumis à la distillation, subit la rupture de la deuxième liaison et l'azote s'échappe sous forme de triméthylamine.



Cette réaction a été appliquée avec succès à quelques autres alcaloïdes, par exemple à la conicine. Il est évident que les bases alcaloïdiques secondaires doivent fournir sous l'influence de la méthylation successive $\text{Az}(\text{CH}_3)_3$ et un produit ne contenant plus d'azote. Les alcaloïdes qui contiennent déjà un méthyle lié à l'azote, perdront leur azote sous forme de triméthylamine après la deuxième méthylation. Tels l'atropine, la codéine, la cotarnine, la pseudo-pelletiérine. La narcéine qui contient $\text{Az}(\text{CH}_3)_2$ subit la même dissociation après la première méthylation.

La pyridine et CH_3I .

La pyridine donne très facilement l'iodométhylate. Cet iodure quaternaire ne se décompose pas sous l'influence de KOH en solution.

Chaulfé avec KOH fondant, il produit un corps particulier (Hofmann) : $\text{C}_5\text{H}_5\text{AzCH}_3$, mais le noyau ne se rompt pas. La méthylation successive n'est pas applicable à la pyridine.

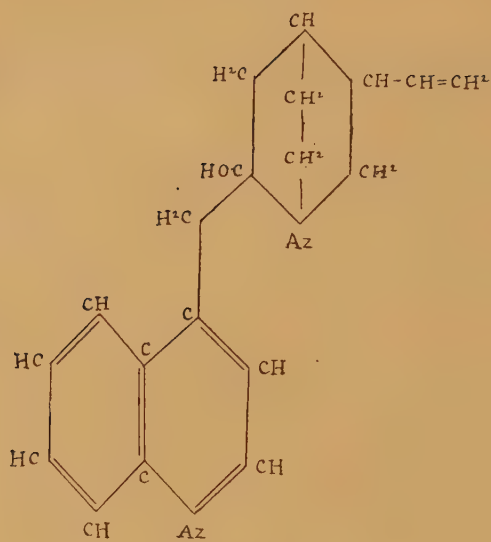
Les alcaloïdes du quinquina et $\text{CH}^3 \text{I}$; la constitution chimique de la cinchonine et de la quinine.

Les alcaloïdes du Quinquina sont des bases bitertiaires; ni l'un ni l'autre de ses azotes ne sont méthylés. Par conséquent on pourrait supposer à priori que ces alcaloïdes devraient se comporter envers le $\text{CH}^3 \text{I}$ comme la pyridine. Cependant Claus et Müller (1) ont démontré que un des azotes de la cinchonine présente des fonctions mixtes, et tout en étant tertiaire est capable de donner la méthylcinchonine contrairement à la pyridine dont la méthylpyridine (CH^3 lié à l'azote) n'existe pas. Freund et moi (2) avons appliqué à la cinchonine la méthylation successive à ce même azote; après la troisième méthylation il s'élimine sous forme de $\text{Az} (\text{CH}^3)^3$. Il reste un corps basique qui ne contient plus qu'un atome d'azote.

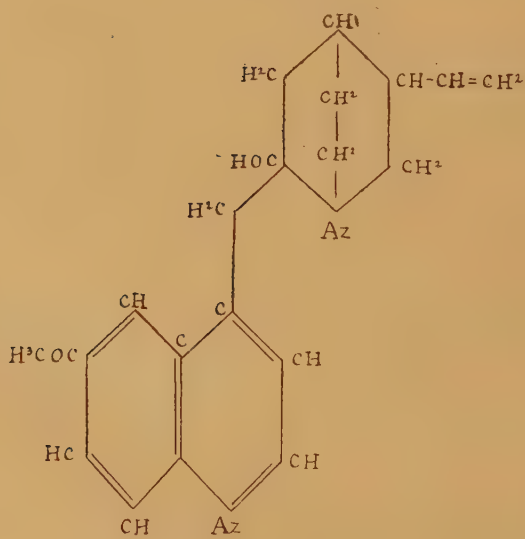
La constitution chimique des alcaloïdes du Quinquina a été l'objet des longues études qui malheureusement n'ont pas encore abouti à des résultats absolument certains. Néanmoins grâce aux travaux de Pasteur, Wischnegradsky, Oechsner de Coninck, Grimaud et Arnaud Königs, Scaup, Müller, Miller et Rhode et autres auteurs on a pu proposer pour la cinchonine et la quinine des formules qui correspondent assez exactement à tous les données des expériences. Ces formules sont les suivantes: -

(1) Ber. d. d. ch. G. 13. 2290.

(2) Ber. d. d. ch. G. 25, 880. Lieb. Ann. d. Ch., t. 277, p. 277.



Cinchonine



Quinine

On voit que la seule différence qui existe entre les deux alcaloïdes est due à la présence dans le noyau quinoléique de la quinine d'un méthoxyle. Or il est convenu d'appeler *noyau I* le noyau quinoléique réservant à l'autre noyau la dénomination de *noyau II*. Les noyaux II sont identiques dans la cinchonine et dans la quinine.

Avant la formule, proposée par Miller et Rhode dont nous avons donné plus haut le schéma, légèrement modifiée par Pictet, l'explication de la méthylation successive de l'azote du noyau II était fort difficile.

Or Miller et Rhode ont démontré que la méthylcinchonine possède un groupe acétonique CO résultant d'une transformation du groupe COH contenu dans la cinchonine. De l'autre côté ces auteurs ont réussi de transformer la cinchonine en la chauffant avec de l'acide acétique en une nouvelle base qu'ils ont appelée *cinchotoxine*. Celle ci est isomère à la cinchonine. Son azote du noyau II est secondaire, elle contient comme la méthylcinchonine le groupe CO.

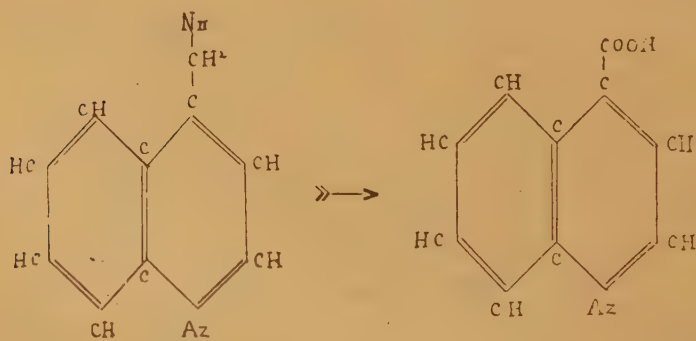
Par conséquent la disposition atomique Az — COH de la cinchonine se transforme en Az H — CO dans la cinchotoxine (voir la planche).

L'examen des schémas constitutifs tracés dans la planche ci-jointe montre que la constitution chimique de la méthylcinchonine et de la méthylcinchotoxine doit-être la même. En effet, ces deux corps présentent le même point de fusion et les mêmes réactions chimiques. L'iodométhylate de méthylcinchonine et celui de méthylcinchotoxine sont identiques, etc. Seule la forme cristalline diffère un tant soit peu.

Les dérivés méthylés de la cinchonine étant analogues à la méthylpipéridine, la méthylation successive de l'azote du noyau II jusqu'à l'élimination de Az sous forme de triméthylamine s'explique très facilement, comme on peut s'en rendre compte par l'examen des schémas constitutifs représentés au bas de notre planche.

Quant à la quinine on n'a pas poussé aussi loin sa méthylation. On ne connaît que 1) l'iodométhylate de quinine, 2) la méthylquinine et 3) l'iodométhylate de méthylquinine. Nous croyons inutile de donner le tableau graphique de ces produits puisqu'il ne s'agit que du noyau II qui est identique à celui de la cinchonine.

Pour démontrer que toutes les méthylations se font réellement dans le noyau II. Freund et moi avons oxydé tous les produits méthylés de la cinchonine décrits plus haut et nous avons toujours obtenu l'acide cinchonique, ce qui prouve bien que l'azote quinoléique n'a pas été touché par la méthylation.



Dérivé méthylé quelconque.

Acide cinchonique

En chauffant la cinchonine avec deux molécules de $\text{CH}_3 \text{ I}$ on obtient le diiodométhylate de cinchonine, base deux fois quaternaire dans laquelle les deux atomes d'azote sont iodométhylés.

Nous tenons encore à faire remarquer qu'au lieu de $\text{CH}_3 \text{ I}$ on peut se servir de $\text{C}^2 \text{ H}^5 \text{ I}$, $\text{C}^4 \text{ H}^9 \text{ I}$, $\text{C}^2 \text{ H}^5 \text{ Br}$, $\text{C}^2 \text{ H}^5 \text{ Cl}$, etc ; les résultats sont sensiblement les mêmes.

Après cette introduction chimique nécessaire pour expliquer la différence d'action physiologique des produits dont nous nous sommes servis pour nos recherches, nous décrirons les expériences que nous avons faites avec les produits suivants :

- 1) La cinchonine. 2) Le chlorométhylate de cinchonine. 3) La méthycinchonine. 4) Le chlorométhylate de méthylcinchonine. 5) La méthylecinchonine. 6) Le chlorobenzylate de diméthylecinchonine. 7) Le dichlorométhylate de cinchonine 8). La cinchotoxine. 9) La quinine. 10) L'iodométhylate de quinine. 11) La méthylquinine. 12) L'iodométhylate de méthylquinine. 13) La pyridine. 14) L'iodométhylate de pyridine.
-

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE (1)

I. — Cinchonine

L'action physiologique de la Cinchonine a été étudiée par Briquet, Bouchardat, Delondre et Girault, Chirone et Curci, Laborde, Bochefontaine, Langlois et quelques autres auteurs encore. Tous sont unanimes à affirmer que la cinchonine injectée à l'état de sel sous la peau d'un animal provoque des crises convulsives épileptiformes.

Voici la description des phénomènes que donne Laborde (2) :

« La cinchonine injectée sous la peau de cobaye (0,25 centigrammes pour cobaye de 250-350 grammes ; 0,50 pour un lapin ; 0,75-1,00 gramme pour un chien de 12-15 kilogrammes) provoque les phénomènes objectifs suivants :

« Tristesse, jactitation, puis immobilité avec fixité du regard, difficulté de se tenir debout, ataxie motrice aussitôt que l'animal se met en mouvement, puis survient une sorte

(1) Dans toutes nos expériences, le titre des solutions employées a été de 2 p. 100, (solutions aqueuses) et la voie d'injection a été l'injection intrapéritonéale.

(2) C. R. de la *Soc. de Biol.* 1882 p. 75

de tremblement ou plutôt de balancement latéral de la tête (manifeste surtout chez le cobaye) s'accompagnant de petites secousses spasmodiques de tout le corps, prélude d'une véritable crise convulsive ; tout à coup, en effet, l'animal pousse un cri initial (bien caractérisé en particulier chez le chien) tombe violemment sur le flanc, les quatre membres en raideur tonique, la tête en opisthotonos, et l'accès se poursuit en convulsions cloniques avec claquement dentaire, écume à la bouche et parfois écume sanguinolente ; l'animal se remet ; le regard est stupide et hagard, il persiste un peu de parésie ; les mouvements respiratoires sont suspendus pendant l'accès, et reprennent avec une accélération anhé-lante ; si ce premier accès n'amène pas d'épuisement complet et la mort, l'animal reste durant un intervalle plus ou moins long, dans une sorte de torpeur somnolente, à laquelle peut même se joindre, comme pour compléter le tableau de l'attaque épileptiforme, le ron-flement. Mais bientôt survient un nouvel accès, caracté-risé par la même succession de phénomènes, avec intermittences de plus en plus courtes, car d'habitude, lorsque la dose est mortelle les accès deviennent sub-intrants jusqu'à la mort, laquelle se produit dans un laps de temps variable, mais qui dans les conditions précédentes ne dépasse guère deux heures. Il se peut que l'animal survive après une ou plusieurs attaques, mais c'est rare. » L'auteur appelle cet état de l'animal : « L'épilepsie cinchonique. » Langlois résume en quelques mots l'action de la cinchonine et de ses iso-mères : « Tous les isomères cinchoniques sont des

poisons convulsivants, déterminant à une dose variable avec chacun d'eux, après une certaine période d'agitation, une véritable attaque tonico-clonique, suivie d'attaques cloniques successives. »

La dose toxique de chlorhydrate de cinchonine serait 0,35-0,55 par kilog. de cobaye en injection sous-cutanée.

Pour toutes les expériences que nous avons faites, nous nous sommes servi de la cinchonine pure cristallisée de la maison Kahlbaum.

Nous avons transformé ce produit en chlorhydrate en ajoutant la quantité de HCl nécessaire pour le dissoudre, et nous l'avons fait cristalliser. Après une deuxième cristallisation on obtient le sel à l'état de pureté parfait.

On en chasse l'eau de cristallisation en le portant pendant plusieurs heures à 100°

Les phénomènes que nous avons observés sous l'influence de doses toxiques de cinchonine ressemblent entièrement à ceux décrits par Laborde.

Le chlorhydrate de cinchonine injecté sous le péritoine de cobaye provoque les phénomènes suivants :

Après une courte période d'agitation et d'inquiétude l'animal est pris de tremblements. Le tremblement vertical ou latéral de la tête est surtout manifeste. Puis apparaissent des convulsions, le cobaye tombe sur le flanc, en opisthotonos. Quelquefois l'animal se remet sur les pattes, essaie de marcher, mais tombe de nouveau en proie à une crise convulsive.

Dans les intervalles des crises il y a dyspnée, mou-

vements ambulatoires des pattes, secousses convulsives. Souvent les crises sont subintrantes. Une ou deux minutes avant la mort les convulsions cessent et sont remplacées par un état comateux.

Expérience IV

Titre de solution 2 p. 100. Cobaye blanc et jaune, nez blanc, o. d. noir, o. g. jaune.

Poids : 625 gr. ; Injection : 6 cc. ; Heure : 4 h. 15 m.

4 h. 20 m. Inquiétude, course, tremblement.

4 h. 21 m. Convulsions ; après la crise reste à plat ventre, dyspnée, tremblement latéral de la tête.

4 h. 22 m. Crise convulsive. Tombe sur le flanc, les convulsions continuent, tête en opisthotonos, mouvements de natation.

4 h. 23 m. Convulsions subintrantes. Dyspnée. Mouvements de natation. Secousses convulsives.

4 h. 24 m. Idem.

4 h. 25 m. Cessation des crises. Coma.

4 h. 26 m. MORT.

AUTOPSIE. Congestion du cerveau, du foie, des reins. Poumons asphyxiques.

Expérience V

Poids 580gr. Injection 6cc. MORT 16 minutes après l'injection.

Expérience VII

Poids 630 gr. Injection 5 cc. Trouvé mort le lendemain.

Avec une dose inférieure le chlorhydrate de cinchonine provoque parfois de l'agitation et même de faibles convulsions, mais n'occasionne pas la mort.

La DOSE MORTELLE approximative est de 0.10 ctgr. pour un cobaye de 500-600 gr.

II. — Chlorométhylate de Cinchonine.

On obtient ce produit en traitant l'iodométhylate correspondant par du chlorure d'argent fraîchement préparé. Après deux cristallisations il se présente sous forme de beaux cristaux blancs, facilement solubles dans l'eau.

Cette substance injectée dans le péritoine d'un cobaye de 500 grammes, à dose de 0,040 milligrammes, provoque les phénomènes suivants ; à la suite de légers frissons l'animal fait péniblement quelques pas, il s'étend, puis s'affaisse sur le ventre, le museau contre terre. Il s'affaisse de plus en plus, agité de temps en temps par de faibles tremblements et par des contractions fibrillaires, limitées au dos et au ventre. Les muscles sont dans un état de résolution complète. Le corps devient extrêmement flasque, la respiration rare, profonde et pénible. La mort survient 12 minutes environ après l'injection.

Avec une dose de 0,020 milligrammes l'animal ne présente guère de phénomènes d'intoxication qu'au bout de 20 minutes. Le train antérieur s'affaisse ; il marche péniblement ne pouvant plus lever le museau qui touche terre. Les pattes antérieures n'exécutent aucun mouvement, les pattes postérieures grattent le sol. La marche devient bientôt impossible et l'animal reste affaissé sur le ventre sans mouvements. La mort n'a lieu que tardivement (5 ou 6 heures environ après l'injection).

Expérience VIII

Cobaye, flanc droit noir, flanc gauche jaune, yeux noirs, nez blanc. Titre de la solution 2 p. 100.

Poids 820 gr.; Injection 4 cc.; Heure 3 h. 42 m.

3 h. 44 m. Inquiétude.

3 h. 45 m. Idem.

3 h. 46 m. Reste immobile.

3 h. 47. S'affaisse sur le ventre, marche péniblement, le corps allongé, puis reste affaissé sur le ventre, museau touchant le sol.

3 h. 48 m. Même état; contractions fibrillaires au dos et au ventre.

3 h. 49. Même état, le corps devient flasque.

3 h. 50 m. Même état, contractions fibrillaires.

3 h. 51 m. Coma, flaccidité augmente.

3 h. 53 m. De temps en temps légères contractions musculaires. Coma. Flaccidité extrême. Respiration rare et profonde, suivie de légers frissons.

3 h. 54 m. *Mort*

AUTOPSIE : Cerveau congestionné, foie et reins légèrement congestionnés : poumons d'un rouge vif, peu asphyxiques, caillots dans le cœur droit.

Expérience X

Titre 2 p. 100 : Cobaye russe, noir, nez blanc à droite et noir à gauche.

Poids 420; gr. - Injection 0 cc. 8.; Heure 3 h. 46 m.

4 h. 10 m. S'affaisse marche péniblement, les pattes antérieures paralysées, museau couché à terre, les pattes postérieures grattent le sol.

4 h. 20 m. Même démarche. Fait des efforts pour changer de place, mais réussit à peine.

4 h. 50 m. Même état. Dans les intervalles reste affaissé sur le ventre sans bouger.

6 h. 00 m. Même état.

Trouvé mort le lendemain dans la même position.

AUTOPSIE : cerveau congestionné, reins et foie peu congestionnés, poumons asphyxiques, avec quelques plaques de congestion) caillots dans le cœur.

Expérience IX

Poids 670 gr.; Injection 5cc. Mort en 12 minutes.

Expérience XI

Poids 475 gr.; Injection 2cc. Mort en 14 minutes.

A L'AUTOPSIE poumons très asphyxiques.

Expériences XII et XIII

Dose inférieure à 1cc. pour un cobaye de 500gr. Une telle dose ne donne lieu à aucun accident.

La dose mortelle de chlorométhylate de cinchonine, calculée pour un cobaye de 500 gr., est 0,20 milligr. environ.

III. — Méthyleinchonine

Ce dérivé a été décrit pour la première fois par Claus (1).

Nous avons modifié le mode de préparation de cet auteur et nous obtenons ce dérivé par l'action prolongée d'une solution alcaline sur l'iodométhylate de cinchonine sous pression de deux atmosphères à 150°. Le rendement est de cette façon presque théorique. La méthyleinchonine se présente sous forme de cristaux ambrés fusibles à 73°-74°. On n'a pu jusqu'ici isoler aucun de ces sels sous forme cristalline. Par conséquent nous avons dissous la méthyleinchonine dans la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour obtenir une solution correspondant à la formule $C^{19}H^{21}Az^2OCH^3HCl$. La solution a été ensuite neutralisée par Na OH.

(1) Claus et Müller Ber. d. deut. chem. Gesel, XIII, 2290.

La méthylcinchonine à dose massive, c'est-à-dire 15 centigrammes environ (cobaye 500 grammes), tue l'animal en un temps variant de 4 à 7 minutes. Les manifestations toxiques sont comparables à celles produites par la cinchonine; toutefois, la période initiale caractérisée par les convulsions toniques est beaucoup plus manifeste. Une ou deux minutes après l'injection on voit l'animal se raidir. Il se dresse brusquement sur les pattes antérieures, les orteils écartés, il lève fortement la tête et fait quelques sauts brusques sur son train antérieur. Puis il est projeté plusieurs fois en l'air, quelquefois à la hauteur de 10 centimètres, comme une balle de caoutchouc jetée par terre. Au milieu de ces sauts il tombe sur le flanc, agité de très fortes convulsions, convulsions suivies de mouvements de natation. Souvent il pousse des cris; la face est grimaçante, les dents claquent. Après plusieurs crises qui sont souvent subintrantes, accompagnés de mouvements ambulatoires des pattes presque continus, survient un état comateux interrompu par de faibles secousses convulsives qui persistent jusqu'à la mort. Dyspnée. Peu de temps avant la mort la respiration devient rare, pénible, profonde, puis s'affaiblit et s'arrête.

Avec la plus petite dose capable de déterminer la mort les premières manifestations surviennent 8-10 minutes après l'injection. Les phénomènes sont les mêmes; ils durent plus longtemps, parfois, 3-4 heures. Il arrive, dans certains cas, que l'animal revienne peu à peu et survive. Sous l'influence d'une dose inférieure à la dose mortelle, l'animal ne présente que des convulsions légères qui souvent même peuvent manquer.

Expérience XVI

Titre 2 p. 100. — Cobaye blanc, flanc gauche noir, yeux noirs, nez blanc.

Poids 400 gr.; Injection 4cc.; Heure 4 h. 20 m.

4 h. 03 m. Tremblement; se lève sur les pattes antérieures, se raidit, renverse la tête; fait quelques sauts sur les pattes de devant, puis sauté plusieurs fois sur les 4 pattes à la fois.

4 h. 04 m. Tombe sur le flanc droit, très fortes convulsions générales, mouvements de natation, dyspnée.

4 h. 05 m. Même état.

4 h. 06 m. Coma interrompu par quelques secousses; inspirations profondes et pénibles toutes les 7-8 secondes.

4 h. 07 m. Mort.

AUTOPSIE: foie congestionné, reins et cerveau peu congestionnés, poumons très asphyxiques, caillots dans le cœur.

Expérience XVII

Poids 640 gr.; Injection 8cc; mort en 4 minutes.

Expérience XVIII

Poids 400 gr.; Injection 5cc; mort en 7 minutes.

Expérience XIX

Poids 770 gr; Injection 6cc; mort en 11 minutes.

A l'AUTOPSIE XVII, XVIII et XIX comme XVI.

Expérience XX

Poids 800 gr; injection 5cc; mort en 26 minutes.

Expérience XXI

Poids 815 gr; injection 5cc; mort en 30 minutes.

Expérience XXII

Poids 805 gr; injection 4cc. à 2 h. 44 m; accès convulsif. 2 h. 52 m; durée des manifestations jusqu'à 5 h. 25 m. l'animal se rétablit.

Expérience XXIII

Poids 720 gr; injection 3cc, 6; mort le lendemain.

Expérience XXIV

Poids 830 gr.; injection 3cc.; convulsions toniques au bout de 12 minutes, durée des convulsions 10 minutes ; l'animal se *rétablit*.

La DOSE MORTELLE minima paraît donc être de 0,05 centigrammes pour un cobaye de 500 gr.

IV. — Chlorométhylate de méthyleinchonine

Ce corps est en cristaux blancs très solubles dans l'eau ; il se prépare en traitant l'iodométhylate correspondant par Ag Cl fraîchement préparé.

L'action toxique de ce produit est semblable à celle du chlorométhylate de cinchonine.

Immédiatement après l'injection l'animal pousse quelques cris plaintifs, puis reste tranquille. Au bout de 8 à 18 minutes, suivant la dose, il est pris d'inquiétude ; la tête s'affaisse, la respiration devient longue et difficile ; on remarque quelques légers frissons ; à deux ou trois reprises il marche péniblement, le train antérieur affaissé, le museau touchant terre. Les pattes antérieures semblent complètement paralysées, les pattes postérieures seules exécutent à peine les mouvements et grattent le sol de sorte que l'animal malgré des efforts considérables ne change pour ainsi dire pas de place. La respiration reste toujours longue et pénible. Lorsqu'on touche le dos du cobaye, il répond par des mouvements incoordonnés ; plus tard les réflexes disparaissent : 1/2, 1 minute avant la mort l'animal tombe sur le flanc ; il fait quelques mouve-

ments de pattes durant quelques secondes ; puis le corps devient très flasque et à la suite de 4 ou 5 inspirations rares et profondes la mort apparaît.

Expérience XXV.

Titre de solution, 2 p. 100, cobaye blanc et jaune, yeux jaunes, oreille droite noire.

Poids 605 gr. ; Injection 2 cc. ; Heure 3 h. 37. m.

3 h. 38 m. Pousse des cris plaintifs.

3 h. 45 m. S'affaisse sur le train antérieur : dyspnée, légers frissons.

3 h. 46 m. S'affaisse davantage, museau par terre.

3 h. 47 m. Change péniblement de place en trainant le ventre et le museau ; les pattes postérieures grattent le sol.

3 h. 48 m. Idem ; dyspnée.

3 h. 50 m. Idem ; dans les intervalles l'animal reste affaissé sur le ventre, agité de temps en temps de légers frissons ; dyspnée.

3 h. 52. m. Tombe sur le flanc, mouvement de nage, le corps devient très flasque.

3 h. 52,30 " Inspirations rares et profondes.

3 h. 53 Mort.

AUTOPSIE. Cerveau, rein, foie congestionnés, poumons asphyxiques.

Expérience XXIX.

Poids 605 grammes ; injection 3 cc. ; MORT au bout de 15 minutes.

Expérience XXVI.

Poids 430 gr. ; injection 0,cc.8 ; MORT en 32 minutes.

Expérience XXVII et XXVIII.

Poids 400 gr. ; injections 0,cc.5 ; SANS RÉSULTATS.

La DOSE MORTELLE est de 0.020 milligrammes environ pour un cobaye de 500 grammes.

V. — Diméthylcinchonine

La diméthylcinchonine est une base huileuse incolore et transparente qui se prépare en chauffant à l'iodométhylate de méthylcinchonine avec une solution forte de soude ou de potasse. Son chlorhydrate basique se présente en cristaux blancs solubles dans l'eau.

Les manifestations provoquées chez le cobaye par cette base ressemblent à celles qu'occasionne la méthylcinchonine.

Après quelques minutes d'inquiétude l'animal se lève sur ses pattes de devant, les orteils écartés, dresse fortement la tête et reste raidi pendant quelques secondes, petits sauts d'abord sur les pattes antérieures, puis sur les 4 pattes. Après cette crise tonique, il tombe sur le flanc en proie à de fortes convulsions tonico-cloniques. Souvent le cobaye pousse des cris, la face est grimaçante. Dans les intervalles des crises épileptiformes on remarque des secousses convulsives, avec mouvements de natation; dyspnée. Après une durée, plus ou moins longue suivant la dose, l'animal semble épuisé par les convulsions; les secousses diminuent d'intensité et s'espacent davantage. Les mouvements respiratoires deviennent rares et pénibles, les inspirations plus profondes, l'animal ouvre largement la bouche; tout le corps se contracte. Enfin la respiration s'affaiblit à son

(1) Voir pour les détails: la préparation et la description des produits décrits plus haut (Claus et Müller, Ber. l. c. et ma thèse de Berlin, 1893); pour la diméthylcinchonine et son chlorobenzylate (Freund et Rosenstein, *Ann. d. Ch.*, cclxxvii, p. 277. *Bull. Soc. Ch.*, 12, 284.)

tour, devient superficielle et l'animal meurt dans un état de coma profond.

Expérience XXX

Titre de solution 2 p. 100 de chlorhydrate de diméthyleincho-nine séché à 100°. Cobaye jaune, museau blanc.

Poids : 500 gr. ; Injection : 2 cc 5 ; Heure : 1 h. 08 m.

1 h. 10 m. Se lève sur les pattes de devant, les orteils écartés, la tête renversée, fait quelques petits sauts en reculant en arrière.

1 h. 11 m. Tremblement.

1 h. 12 m. Tombe sur le flanc gauche, convulsions, mouvements de nage, tête en opisthotonos, dyspnée.

1 h. 13 m. Fortes convulsions; mouvements de nage.

1 h. 15 m. Tremblements et mouvements ambulatoires des pattes antérieures, secousses convulsives.

1 h. 16 m. Tremblements, secousses, convulsions.

1 h. 18 m. Idem, moins forts.

1 h. 19 m. Idem. Dans les intervalles légers tremblements des pattes antérieures.

1 h. 20 m. Secousses convulsives, mouvements incoordonnés, faible mouvement de natation.

1 h. 20 m. à 1 h. 33 m. Même état.

1 h. 33 m. Coma, inspirations rares profondes et pénibles, toutes les 10 secondes à peu près. Puis plus fréquentes et plus superficielles, et enfin toujours de plus en plus rares.

1 h. 40 m. Mort.

AUTOPSIE : Cerveau, reins, foie congestionnés. Caillots dans le cœur. Poumons asphyxiques, surtout le poumon droit.

Expérience XXXI

Poids 510 gr. injection 5 cc. : premières manifestations au bout de 2 minutes ; mort 7 minutes après l'injection : AUTOPSIE poumons très asphyxiques.

Expérience XXXII

Poids 530 gr. injection 2 cc. 5, crises épileptiformes au bout de 4 minutes ; se RÉTABLIT 6 heures après l'injection.

Expérience XXXIII

Poids 605 gr. injection 3cc. premières manifestations au bout de 2 minutes ; MORT en 11 minutes.

Expérience XXXIV

Poids 705 gr. injection 2 cc. 3 ; après une courte période de fortes crises convulsives se RÉTABLIT complètement 1 heure après l'injection.

Expériences XXXV et XXXVI

Poids 910 et 930 ; injection 3cc. AUCUNE MANIFESTATION.

La dose mortelle calculée pour un cobaye de 500 gr. est de 0 gr. 05 environ.

VI. — **Chlorobenzylate de diméthylcinchonine.**

N'ayant pu obtenir à l'état cristallisé, le chlorométhylate de diméthylcinchonine, nous nous sommes servi à sa place du chlorobenzylate correspondant qui se présente en beaux petits cristaux brillants d'une couleur blanche, facilement solubles dans l'eau et contenant de l'eau de cristallisation.

Les phénomènes d'intoxication provoqués par ce produit sont sensiblement les mêmes que ceux occasionnés par le chlorométhylate de méthylcinchonine avec cette différence toutefois qu'une même dose provoque la mort dans un laps de temps plus court.

Expérience XXXVIII.

Titre, 2 p. 100. — Cobaye, dos noir, nez noir.o. d. blanc, oreille dr. blanche, or. gauche noir.

Poids : 560 gr. ; Injection : 2cc. ; Heure : 2 h. 09 m.

2 h. 12 m. Frissons ; s'affaisse sur le train antérieur, museau par terre.

2 h. 03 m. Essaie de marcher, les pattes antérieures sont paralysées, les pattes postérieures grattent fortement le sol, change à peine de place.

2 h. 04 m. Tombe sur le flanc, faible mouvement de natation, le corps est très flasque. Quelques inspirations d'abord très pénibles, rares et profondes, puis fréquentes et superficielles.

2 h. 15 m. Mort.

AUTOPSIE. Cerveau, foie, rein peu congestionnés ; poumons congestionnés et un peu asphyxiques.

Expérience XXXVII

Poids 505 gr. injection 2 cc. premières manifestations au bout de 2 minutes, mort 5 minutes après l'injection.

AUTOPSIE : organes congestionnés, poumons asphyxiques.

Expérience XXXIX.

Poids 508 gr. ; injection 1cc. ; MORT le lendemain

Expérience XL.

Poids 400 gr. ; injection 0cc,8 ; MORT le lendemain.

Expériences XLI et XLII.

Poids 515 gr. et 480 gr. ; injection 0cc,5 ; PAS DE MANIFESTATIONS.

La dose mortelle pour un cobaye de 500 gr. est donc de 0,020 milligr. environ.

VII. — Dichlorométhylate de Cinchonine.

Nous n'avons pu obtenir ce produit à l'état cristallisé ; on le prépare en traitant l'iodométhylate correspondant par Ag Cl fraîchement préparé. C'est un corps d'une cou-

leur jaune ambré très facilement soluble dans l'eau et extrêmement hygroscopique.

Il provoque chez le cobaye les mêmes manifestations que les chlorométhylates de cinchonine, de méthylcinchonine et le chlorobenzylate de diméthylcinchonine.

Expérience XLIII

Titre, 2 p. 100. Cobaye russe, jaune et blanc, o. d. blanc, or. droite jaune.

Poids : 560 gr. ; Injection : 2 cc. ; Heure : 3 h. 44 m.

3 h. 52 m. S'affaisse sur le train antérieur, légers frissons, pattes antérieures paralysées, museau par terre; dyspnée.

3 h. 54 m. Essai de marcher, traîne les pattes postérieures, en grattant le sol.

3 h. 55 m. Idem.

3 h. 56 m. Tombe sur le flanc, faibles mouvements de nage.

3 h. 56 m. 30" Respiration d'abord rare et profonde, puis plus fréquente et superficielle ; le corps devient très flasque.

3 h. 57 m. MORT.

AUTOPSIE : cerveau très congestionné, foie et reins congestionnés ; poumons asphyxiques, caillots dans le cœur.

Expérience XLIV.

Poids 400 gr. Injection 0cc.8 ; MORT en 38 minutes.

Expériences XLV et XLVI

Poids 380 gr. et 385 gr. : injection 0cc.5 ; SANS RÉSULTATS.

Donc la dose mortelle est d'environ 0,020 ctgr. pour un cobaye de 500 gr.

VIII. — Cinchotoxine.

Cet alcaloïde a été préparé sur notre commande par MM. Polonowski et Nitzberg d'après les prescriptions

de Miller et Rhode. La cinchotoxine est une base huileuse qui attire avidement CO^2 . Miller et Rhode ont réussi à obtenir cette base à l'état cristallisé par des procédés fort compliqués. Nous nous sommes servi de la base à l'état huileux, purifiée plusieurs fois par cristallisation de son oxalate qui se présente sous l'aspect de beaux cristaux blancs.

Pour préparer la solution de son chlorhydrate nous avons dissous la base dans une quantité d'acide chlorhydrique correspondant à une molécule et neutralisé la solution à l'aide de Na OH .

L'action de la cinchotoxine sur le cobaye est semblable à celle de la méthyl et de la diméthylcinchonine, comme on le voit par l'expérience suivante.

Expérience XLVIII

Titre 2 p. 100. Cobaye, tête et cou noirs, côté droit jaune. côté gauche blanc.

Poids : 425 gr. ; Injection : 2 cc. 10 ; Heure : 4 h. 15 m.

4 h. 20 m. 30 s. Met les pattes antérieures en avant, les orteils écartés, lève la tête, fait quelques petits sauts en reculant.

4 h. 21 m. Tombe sur le flanc, crie ; la face est grimaçante.

Très fortes convulsions, cris.

4 h. 22 m. Fortes convulsions presque ininterrompues, cris.

4 h. 23 m. Dyspnée ; mouvements de natation.

4 h. 24 m. Convulsions, tête renversée en arrière.

4 h. 25 m. Idem. Dans les intervalles des convulsions, dyspnée, mouvements de natation, secousses convulsives.

4 h. 26 m. Inspirations rares toutes le 8 à 10 secondes.

4 h. 30 m. Inspirations plus superficielles.

4 h. 32 m. Mort.

AUTOPSIE : Cerveau, reins, foie congestionnés ; poumons asphyxiques, de petit volume.

Expérience XLIX

Poids 420 gr. injection 2 cc. 10; premières manifestations au bout de 5 minutes, MORT 45 minutes après l'injection. AUTOPSIE poumons asphyxiques et de très petit volume.

Expériences L, LI, LII, LIII

Poids 425 gr., injec. 1 cc. 10 — 530 gr. 1 cc. 80 — 600 gr. 2 cc. — 405 gr. 1 cc. 60; l'animal est d'abord un peu inquiet puis reste abruti dans son coin, ne mange pas. SURVIE

Le chlorométhylate n'agit donc plus à une dose inférieure à 0,05 gr. pour un Cobaye de 500 gr.

IX. — Quinine

L'action physiologique de la quinine a été l'objet de controverses il y a environ 20 ans. G. Sée et Bochefontaine (1), Bochefontaine (2), Laborde (3) dans ses premiers travaux, ont affirmé que la quinine possédait un pouvoir convulsivant sur les animaux à sang chaud, bien qu'à un degré beaucoup plus faible que celui de la cinchonine. Laborde reprenant ses recherches sur l'action physiologique des alcaloïdes du Quinquina en 1882 (4) a constaté que la quinine qui lui avait servi pour les expériences antérieures n'était pas pure et contenait des quantités plus ou moins considérables de cinchonine.

Les expériences qu'il fit avec de la quinine pure lui ont démontré que cet alcaloïde n'était point convulsivant.

(1) C. R. XCVI, p. 266 et 1081; (2) C. R. XCVI, p. 503.—(3) C. R. de la *Soc. de Biologie*, 1877, p. 257. — (4) C. R. de la *Soc. de Biol.* 1882 p. 675.

L'auteur décrit de la façon suivante l'action de la quinine sur les animaux à sang chaud : « La quinine à dose même plus élevée que la cinchonine ne produit pas les mêmes effets que la cinchonine. Injectée sous la peau des animaux à sang chaud, la quinine donne lieu aux manifestations suivantes : les animaux chancelent, titubent sur les pattes ; ils sont ivres, la stupeur est profonde, l'insensibilisation généralisée et complète, avec perte de reflexes, surdité, en un mot tout le cortège du quininisme, mais pas de convulsions. On observe parfois dans le cas de dose très élevée et mortelle du tremblement de la tête et du corps, signe de faiblesse et de collapsus profonds et s'il se montre de vrais phénomènes convulsifs ce n'est que le symptôme ultime de la mort. »

Tous les auteurs qui ont comparé la toxicité de la quinine à celle de la cinchonine sont d'accord pour attribuer à la quinine un pouvoir toxique plus élevé que celui de la cinchonine.

Nous nous sommes servi pour nos expériences de quinine chimiquement pure provenant de la maison de Poulenc et de la fabrique des produits chimiques pures de Nitzberg et Polonowski.

Les phénomènes que nous avons observés à la suite de l'intoxication par la quinine ressemblent à ceux décrits par Laborde.

L'animal après une courte période d'inquiétude, se met à marcher. Il a une démarche chancelante et titube sur les pattes. Il exécute des mouvements incoordonnés de la tête, surtout latéralement, parfois verticalement

Quelquefois il tombe pour se relever ensuite. Dans quelques cas on observe une démarche pénible, l'animal change de place difficilement en grattant le sol de ses pattes postérieures, mais le museau reste toujours levé, et l'animal n'est pas affaissé sur son train antérieur. Souvent il manifeste de la stupeur et de la somnolence. Peu de temps avant la mort, on constate des mouvements ambulatoires des pattes et des secousses convulsives suivies d'une respiration rare et pénible. Ces secousses ne sont que « le symptôme ultime de la mort » d'après l'expression de Laborde. En effet la respiration devient toujours de plus en plus faible et superficielle, et l'animal meurt dans un état de collapsus profond.

Expérience LIV

Chlorhydrate basique de quinine; (Poülenc) titre 2 p. 100. Cobaye, yeux jaunes, nez blanc, côté gauche blanc, côté droit noir.

Poids : 420 gr.; Injection : 7 cc. ; Heure ; 3 h. 47 m.

3 h. 50 m. Inquiétude.

3 h. 51 m. Démarche chancelante, titube sur les pattes.

3 h. 52 m. Marche en chancelant comme ivre, tourne la tête tantôt à gauche tantôt à droite ou en haut.

3 h. 53 m. Même état, tombe et se relève.

3 h. 54 Tombe sans se lever; respiration rare et profonde.

3 h. 56 m. MORT

AUTOPSIE : Reins, cerveau, foie congestionnés, beaucoup de caillots dans le cœur, poumons asphyxiques.

Expériences LV

Poids 400 gr; injection 4 cc.; premières manifestations au bout de 3 minutes, MORT 23 minutes après l'injection.

Expérience LVI

Chlorhydrate basique de quinine (Nitzberg et Polonowski)
titre 2 p. 100, Cobaye blanc, côté droit noir, nez blanc, oreilles
noires, o.g. blanc, o. d. jaune.

Poids : 610 gr. ; Injection : 3 cc. ; Heure : 2 h. 25 m.

2 h. 30 m. Marche en chancelant un peu, titube sur les
pattes.

2 h. 35 m. Même phénomène plus accentué.

2 h. 41 m. Mouvements incoordonnés et lents de la tête ; même
démarche.

2 h. 42 m. Etat d'ivresse augmente.

2 h. 50 m. Reste immobile, les pattes écartées ; stupéfait.

2 h. 52 m. Démarche chancelante.

2 h. 55 m. à 3 h. 25 m. Tantôt marche en chancelant, tantôt
reste immobile, les pattes écartées, regard fixe.

3 h. 25 m. à 4 h. 20 m. Même état moins accentué.

4 h. 20 m. Même état plus accentué.

4 h. 30 m. Démarche chancelante et pénible ; traîne les pattes
et gratte le sol, mais le train antérieur n'est pas affaissé et la
tête reste levée.

4 h. 30 m. à 4 h. 50 m. Même démarche ; dans les intervalles
reste sans mouvements ; somnolence, de temps en temps légers
frissons, ferme les yeux et paraît dormir.

4 h. 50 m. Mis à un autre endroit, regagne sa place, même
démarche ; pas de changement de place spontané, somno-
lent.

4 h. 45 m. Même état.

Le lendemain matin trouvé MORT.

AUTOPSIE : Cerveau, reins, foie congestionnés, poumons
asphyxiques.

Expérience LVII

Poids 600 gr. ; Injection 3 cc. premières manifestations au
bout de 15 minutes, RÉTABLISSEMENT COMPLET en 1 h. 20. m.
après l'injection,

Expériences LVIII et LIX

Poids 550 gr. et 510 gr. ; injection 2 cc. ; PAS DE MANIFESTATIONS ; SURVIE.

La dose mortelle est de 0,05 ctgr. pour un cobaye de 500 gr.

X. — Iodométhylate de Quinine

L'action de ce produit, qui se présente en cristaux blancs assez difficilement solubles dans l'eau, rappelle en tous points celle des chrométhylates mentionnés plus haut. On obtient ce dérivé en ajoutant à la solution étherée de quinine la quantité moléculaire d'iodure de méthyle. Au bout de 24 à 36 heures l'addition est complète. Pour obtenir une solution à 2 p. 100 on est obligé de chauffer légèrement l'excipient.

Expérience LXI

Produit préparé avec la quinine de Poulenc. Titre 2 p. 100.
Cobaye russe, nez noir, o. d. noir, o. g. jaune et blanc.

Poids : 340 gr. ; Injection : 3 cc. 50 ; Heures : 5 h. 12 m.

5 h. 16 m. Frissons ; affaissement.

5 h. 17 m. S'affaisse complètement sur le train antérieur, marche en traînant les pattes et en grattant le sol.

5 h. 18 m. Essaie de marcher sans réussir.

5 h. 19 m. Reste affaissé sur le ventre sans mouvements.

5 h. 22 m. Inspirations rares, profondes et pénibles, suivies de contractions des membres et des oreilles ; chaque contraction correspondant au mouvement respiratoire.

5 h. 23 m. Inspirations toutes les 10 minutes, très superficielles.

5 h. 25 m. Mort.

AUTOPSIE. Cerveau, reins congestionnés, foie très congestionné, poumons asphyxiques.

Expérience LX

Poids 390 gr. injection 8 cc. premières manifestations au bout de 2 minutes, MORT 4 minutes après l'injection. Poumons très asphyxiques.

Expérience LXII

Poids 420 gr. injection 2 cc. SANS RÉSULTATS

Expérience LXIII

Poids 400 gr. injection 3 cc. SANS RÉSULTATS

XI. — Méthylquinine

On prépare cette base en chauffant l'iodométhylate de quinine avec une solution alcaline $1/2 - 1$ heure. Ce corps n'existe pas à l'état cristallisé (Claus), il en est de même de ses sels. Nous avons préparé la solution aqueuse de son chlorhydrate de la même façon que celle du chlorhydrate de méthylcinchonine.

Pour nos expériences nous avons préparé la méthylquinine avec la quinine de Poulenc et celle de Nitzberg et Polonowski. Les phénomènes obtenus par ces deux produits de diverses provenances sont sensiblement les mêmes et ressemblent en tous points à ceux provoqués par la méthyl et la diméthylcinchonine. Il nous a même semblé que les crises convulsives étaient plus violentes.

Expérience LXIV

Produit préparé avec la quinine de Poulenc; titre 2 p. 100 cobaye noir, nez blanc, yeux noirs.

Poids : 380 gr.; Injection : 4 cc.; Heure : 3 h. 06 m.

3 h. 10 m. Tremblement.

3 h. 11 m. Met les pattes antérieures en avant, renverse la

tête et reste raidi 8 - 10 secondes (convulsions toniques) puis fait plusieurs sauts, comme une balle de caoutchouc jetée par terre et tombe sur le flanc en proie à des terribles convulsions.

3 h. 12 m. Pousse de forts cris continus, face grimaçante. Convulsions violentes, ininterrompues.

3 h. 13 m. Convulsions, cris, mouvements ambulatoires des pattes très prononcés.

3 h. 14 m. Inspirations rares, profondes et pénibles toutes les 8,10 secondes.

3 h. 15 m. Idem.

3 h. 16 m. Inspirations plus fréquentes et plus superficielles

3 h. 17 m. MORT.

AUTOPSIE : cerveau, foie, reins congestionnés, poumons asphyxiques, avec quelques plaques de congestion.

Expérience LXV

Même produit préparé avec la quinine de Nitzberg et Polonowski.

Poids 400 gr. injection 2 cc ; mêmes manifestations que celles décrites dans l'expérience précédente.

Premières manifestations dans cinq minutes après l'injection. Convulsions, mouvement de nage etc. durant 3-4 heures ; MORT probablement au bout de 5-6 heures.

Expérience LXVI

Poids 520 gr. ; injection 1 cc 30, SANS RÉSULTATS

Expérience LXVII

Poids 600 gr. ; injection 1 cc, SANS RÉSULTATS.

Donc la dose mortelle approximative de la méthylquinine est de 0,05 ctgr. pour un cobaye de 500 gr.

XII. — Iodométhylate de méthylquinine

Ce produit que nous avons obtenu en traitant la méthylquinine en une solution étherée par l'iodure de

méthyle se présente sous forme de cristaux blancs difficilement solubles dans l'eau. Pour en dissoudre 2 gr. dans 100 gr. d'eau, il faut chauffer l'excipient,

Son action sur le cobaye est exactement pareille à celle de l'iodométhylate de quinine.

Expérience LXVIII

Titre 2 p. 100; cobaye blanc, joues noires, ventre et dos blancs; train de derrière gauche noir, droit blanc.

Poids : 410 gr.; Injection : 4 cc.; Heure : 4 h. 16 m.

4 h. 17 m. Abruti.

4 h. 21 m. Frissons.

4 h. 22 m. Affaissement, frissons.

4 h. 23 m. S'affaisse sur le train antérieur d'abord, sur le ventre ensuite; museau par terre

4 h. 24 m. Change difficilement de place en grattant le sol et en traînant le museau.

4 h. 25 m. Idem.

4 h. 26 Fait des mouvements avec les pattes de derrière pour marcher, mais ne réussit pas.

4 h. 26 m. 30" Reste sans mouvement sur le ventre, respirations rares et pénibles.

4 h. 27 m. MORT.

AUTOPSIE cerveau, reins congestionnés, foie peu congestionné, poumons asphyxiques, congestionnés par plaques.

Expérience LXIX.

Poids 390; injection 2 cc.; premières manifestations au bout de 20 minutes; RÉTABLISSEMENT complet dans 1 heure environ après l'injection.

Expérience LXX.

Poids 370; injection 2 cc.; premières manifestations au bout de 12 minutes, RÉTABLISSEMENT complet dans 1 h. 10, 1 h. 20 après l'injection.

XIII. — Pyridine

Nous avons pu constater que la Pyridine, injectée à l'état de chlorhydrate sous le péritoine d'un cobaye agit comme un poison stupéfiant, ce qui est d'accord avec toutes les observations faites par les auteurs sur l'action de la pyridine.

Peu de temps après l'injection l'animal reste immobile en état de stupéfaction profonde. Il ne répond au bruit extérieur par aucun mouvement; mis dans un autre endroit de la cage il reste sans mouvement ou bien regagne lentement sa place, mais sa démarche est normale. Rarement il change spontanément de place; le corps n'est pas affaissé, il ne traîne pas les pattes, la tête reste dressée. Quand on le pince il pousse de légers cris plaintifs mais ne bouge pas. Cet état dure plusieurs heures, temps variable suivant la dose.

Expérience LXXIII.

Titre, 2 p. 100. — Cobaye, nez jaune et noir, oreille droite noire, oreille gauche blanche.

Poids : 475 gr.; Injection : 18 cc.; Heure : 4,03 m.

4 h. 04 m. Abruti; immobile, légers frissonnements, se ramasse sur lui-même.

4 h. 06 m. Reste stupéfait sans le moindre mouvement.

4 h. 06 m. à 4 h. 15. m. Même état.

4 h. 20 m. Mis à un autre endroit, reste sans mouvement sans regagner sa place.

4 h. 28 m, Pousse de légers cris, quand on le touche.

4 h. 45 m. Même état.

5 h. 10 m. Mis à un autre endroit regagne après quelques instants sa place; démarche lente, mais normale.

6 h. Même état de stupéfaction.

MORT au bout de 48 heures environ.

AUTOPSIE : cerveau congestionné, foie et reins normaux, poumons très asphyxiques, estomac petit, ratatiné complètement vide, les gros intestins, les intestins grêles et la vésicule biliaire vides.

Expérience LXXIV.

Poids 500 gr. injection 15 cc. ; mêmes phénomènes que chez le précédent ; MORT en 60 heures environ ; à l'autopsie même état des organes.

Expérience LXXV

Poids 400 gr., injection 4 cc., heure 4 h. 40 m., abruti. 4 h. 53 m., cet état dure jusqu'à 5 h. 40 ; 5 h. 50 m. état normal ; SURVIE.

Expérience LXXVI

Poids 420 gr., injection 4 cc., premières manifestations au bout 2-3 minutes ; AMÉLIORATION une heure environ après.

SURVIE.

Expérience LXXVII

Poids 470 gr. injection 8 cc., premières manifestations au bout de 2 minutes après l'injection ; l'état de stupéfaction dure jusqu'au lendemain matin ; SURVIE.

Expérience LXXVIII

Poids 390 gr., injection 10 cc. premières manifestations au bout de une minute ; état d'abrutissement dure jusqu'au lendemain ; SURVIE.

La DOSE MORTELLE est donc de 0,30 ctgr. environ pour un cobaye de 500 gr.

XIV. — Iodométhylate de pyridine.

Les observations sur l'action des bases quaternaires dérivées de la pyridine, de la picoline et de la quino-

laine ont été faites par M. Kenderick en 1878. (1)
D'après cet auteur :

« L'addition de méthyle, d'éthyle, d'allyle et d'amyle à la quinoléine ne change pas entièrement son mode d'activité, mais cause avec de la stupeur, une tendance aux spasmes et aux convulsions. De même dans LES PRODUITS D'ADDITIONS (bases quaternaires) de la pyridine et de la picoline, l'augmentation de poids et du complexe moléculaire bien que ne changeant pas le mode d'activité du composé plus simple est MARQUÉE PAR UNE TENDANCE AUX SPASMES ET AUX CONVULSIONS ».

D'un autre côté M. Santesson (2) donne la description suivante de l'action de chlorométhylate de pyridine sur le lapin.

« 11 heures, 0,50 ctgr. en injection sous-cutanée chez un lapin de 2.300 grammes.

11 h. 15 m. Inquiétude.

11 h. 20 m. 30 s. S'affaisse, tout le corps agité de forts tremblements particuliers; essaie de se remettre sans réussir. Les pattes s'écartent, l'animal recule en traînant le corps, le museau s'affaisse agité de mouvements rythmiques en avant et en arrière. Dyspnée intense. Peu à peu le tremblement et le mouvement s'arrêtent, l'animal tombe sur le flanc; les oreilles et le museau sont cyanosés. La respiration cesse complètement; le cœur bat lentement et irrégulièrement.

(1) *British med. Journ.*, mai 4, 1878 (Supp. p. 94) ; *Report of the physiological action of the chinoline and pyridine series of compounds*.

(2) *Arch. für, exp. Path. und Pharm.*, xxxv, (1895), p. 23.

Peu de temps avant la mort, quelques mouvements ambulatoires des pattes antérieures (Zappeln) et une courte période de « Streckbewegung » (signes des convulsions asphyxiques). Mort à 11 h. 30 m. ».

Devant ces résultats contradictoires nous avons entrepris une série d'expériences qui nous ont démontré que l'iodométhylate de pyridine n'est nullement convulsivant; bien au contraire, il provoque plutôt une paralysie, suivie de tremblements, il est vrai, mais ces tremblements n'ont rien de commun avec les convulsions, ni les spasmes convulsifs. Les secousses convulsives qu'on observe avant la mort, sont un des phénomènes qui accompagnent la mort par asphyxie, comme l'observe avec juste raison Santesson.

Les résultats que nous avons obtenus sur l'action de l'iodométhylate de pyridine ressemblent beaucoup à ceux publiés par Santesson comme on le verra par la description que nous allons en donner.

Nous avons obtenu l'iodométhylate de pyridine en ajoutant CIP I à une solution étherée de pyridine. Le produit d'addition cristallisé dans l'eau, se présente en cristaux jaunes ambrés très facilement solubles dans l'eau, et très hygroscopiques.

Injecté sous le péritoine d'un cobaye, il produit les phénomènes suivants :

Quelques minutes après l'injection, l'animal est pris d'inquiétude. Il frissonne légèrement; puis survient de la dyspnée. Le cobaye change péniblement de place, la tête est agitée d'abord de mouvements rythmiques, puis de forts tremblements; l'affaissement devient plus accentué;

l'animal marche très péniblement, la tête et le corps tout entier sont agités de tremblements, les pattes antérieures n'exécutent aucun mouvement, seules les pattes postérieures se meuvent avec beaucoup de difficulté en grattant le sol; le museau traîne par terre.

Peu à peu le tremblement devient plus faible pour disparaître complètement. Le mouvement malgré les efforts de l'animal n'est plus possible, il gratte en vain le sol avec ses pattes postérieures, mais il ne parvient pas à changer de place. Quand on le touche, il crie; ces cris sont quelquefois spontanés, surtout au commencement. Quelques minutes avant la mort, la dyspnée devient plus intense, les inspirations sont d'abord rares et profondes, suivies de quelques SECOUSSES ET MOUVEMENTS AMBULATOIRES DE PATTES; puis plus rares et superficielles.

Comme on voit, il serait faux d'attribuer à l'iodométhylate de pyridine un pouvoir convulsivant. Ses effets le font placer plutôt parmi les poisons paralysants ce qui serait en accord avec les observations de Santesson, citées plus haut.

Expérience LXXIX

Titre 2 p. 100; cobaye, tête noire, côté gauche blanc, côté droit noir.

Poids : 420 gr. ; Injection : 12 cc. ; Heure : 2 h. 26 m.

2 h. 30 m. Change la place.

2 h. 32 m. Inquiétude, légers frissons.

2 h. 40 m. Idem.

2 h. 43 m. Change de place, tremblement léger de la tête.

2 h. 48 m. Dyspnée, demeure sans mouvements.

2 h. 55 m. Change péniblement de place, en criant.

3 h. 00 m. Reste affaissé sur le ventre, dyspnée ; quand on le touche, et parfois spontanément, change péniblement de place, en tremblottant, et en grattant le sol à l'aide des pattes postérieures et en poussant des cris.

3 h. 01 m. Idem, pousse de forts cris, quand on le touche.

3 h. 02 m. De temps en temps léger tremblement de tête et frissons.

3 h. 10 m. Même état ; dyspnée.

3 h. 12 m. Change de place très péniblement, museau par terre et en grattant le sol ; les tremblements cessent.

3 h. 20 m. Reste tranquille ; dyspnée ; pousse des cris quand on le touche.

3 h. 22 m. Change de place péniblement, museau toujours par terre.

3 h. 22 m. Reste affaissé sur le ventre, museau par terre, ne bouge pas.

3 h. 25 m. Idem.

3 h. 32 m. Mis à un autre endroit regagne péniblement la place en grattant le sol.

3 h. 40 m. Même état, dyspnée.

3 h. 45 m. Pisse ; les urines sont transparentes.

4 h. 50 m. S'améliore peu à peu.

5 h. 05 m. Amélioration notable ; lève le museau, démarche presque normale, urines troubles.

SURVIE.

Expérience LXXX.

Poids 430 gr. ; injection 4 cc. ; SANS RÉSULTATS.

Expérience LXXXI.

Poids 405 gr. ; injection 8 cc. ; SANS ACTION.

Expérience LXXXII

Poids 380 gr. ; injection 10 cc. ; inquiétude, légers frissons ;
SURVIE.

Expérience LXXXIII

Titre, 2 p. 100 ; cobaye blanc.

Poids : 415 gr. ; Injection : 12 cc. ; Heure : 3 h. 45 m.

- 3 h. 46 m. Court inquiet ; pousse des cris.
3 h. 47 m. Légers frissons.
3 h. 56 m. Marche en frissonnant.
3 h. 57 m. Tremblement ; s'affaisse, pousse des cris, démar-
che pénible.
3 h. 58 m. S'affaisse davantage, museau par terre, ne marche
plus.
3 h. 59 m. Tremblements de la tête durent quelques secondes.
4 h. Marche péniblement, museau par terre ; pattes posté-
rieures grattant le sol.
4 h. 01 m. La tête tremble ; cris.
4 h. 02 m. Reste sur le ventre, dyspnée augmente.
4 h. 04 m. Démarche pénible.
4 h. 05 m. Idem ; l'animal devient flasque.
4 h. 08 m. Fait quelques efforts stériles pour changer de
place, mais ne réussit pas ; se couche sur le flanc.
4 h. 09 m. Inspirations rares, pénibles et profondes.
4 h. 11 m. Idem, fréquentes et superficielles.
4 h. 12 m. MORT.

AUTOPSIE : Cerveau, foie, reins congestionnés. Poumons
congestionnés et asphyxiques par plaques.

Expérience LXXXIV

Poids 500 gr. ; injection 16 cc. premières manifestations
au bout de 10 minutes, MORT en une heure après l'injection.

La dose MORTELLE paraît donc être de 0,30 ctgr. pour
un cobaye de 500 gr.

CHAPITRE IV.

DISCUSSION. — INTERPRÉTATION DES PHÉNOMÈNES DÉCRITS.

En examinant les résultats de nos expériences, nous voyons qu'il y a une différence fondamentale entre l'action des produits méthylés tertiaires et celle des bases quaternaires.

Le tableau synoptique suivant met en relief cette différence, indique l'action et la dose toxique des divers produits que nous avons expérimentés.

BASES TERTIAIRES			
Cinchonine	} Convulsivants	}	0,10 ctgr.
Méthylcinchonine			0,05
Diméthylcinchonine			0,05
Méthylquinine			0,05
BASE SECONDAIRE			
Cinchotoxine	Convulsivant :		0,05
BASES QUATERNAIRES			
Chlorométhylate de cinchonine	}	}	Paralysants : 0,02 ctgr.
Chlorométhylate de méthylcinchonine			
Chlorobenzylate de diméthylcinchonine			
Dichlorométhylate de cinchonine	}	}	Paralysants.
Iodométhylate de quinine			
Iodométhylate de méthylquinine			
Iodométhylate de pyridine ; 0,30			

En comparant l'action de la cinchonine d'une part et celle de la méthyl et de la diméthylcinchonine d'autre part on voit que ni le premier ni le deuxième radical méthylé fixé à l'azote nucléaire du noyau II de la cinchonine ne change en rien le pouvoir convulsivant de ce dernier corps. Seule la dose nécessaire pour déterminer la mort chez les animaux diminue par l'introduction de un ou de deux résidus méthyliques. A-t-on le droit de conclure, de ce fait seul, que l'augmentation de toxicité soit due à la fixation à l'azote nucléaire des radicaux méthyliques ?

On n'a qu'à examiner les formules chimiques développées que nous avons données (voir la planche) pour se convaincre que cette augmentation de toxicité doit plutôt être attribuée à la transformation de la disposition atomique du noyau II provoquée par la méthylation de l'azote de ce noyau.

La cinchotoxine a la même disposition atomique que la méthylcinchonine ; par conséquent, la méthylcinchonine, d'ailleurs identique à la méthylcinchotoxine, peut être considérée comme dérivant de la cinchotoxine par la substitution d'un atome d'hydrogène par CH_3 . Donc pour répondre à la question relative à la modification d'action physiologique produite par la fixation de CH_3 à l'azote nucléaire nous dirons : que c'est à la cinchotoxine qu'il faut comparer la méthylcinchonine et non pas à la cinchonine. Comme les doses mortelles de la cinchotoxine et de la méthylcinchonine sont les mêmes, on peut en conclure que CH_3 fixé à l'azote en remplacement de H ne change pas la dose toxique de la base

primitive. La fixation d'un deuxième radical méthyl-que produit la rupture du noyau II (voir la planche) sans paraître changer l'action ou la toxicité de la méthyleinchonine.

La méthylation successive de la cinchonine nous permet d'établir les conclusions suivantes :

1° Le changement de la disposition atomique du noyau II de la cinchonine : ($\text{HOC} - \text{Az}$ en $\text{OC} - \text{AzH}$) et sa première rupture paraissent doubler la toxicité de la cinchonine.

2° Le remplacement de H par CH_3 dans la cincho-toxine ne change pas l'action de cette base.

3° La méthylation de l'azote de la méthyleinchonine réaction qui est suivie d'une nouvelle rupture du noyau (voir la planche) ne change pas d'une façon appréciable l'action de la méthyleinchonine.

Quant à la quinine nous voyons que sa méthylation lui communique un pouvoir convulsivant intense, propriété que la quinine ne possède pas. Etant donné que la constitution du noyau II de la quinine est identique à celui de la cinchonine (page 26) il est infiniment probable que la quinine aussi subit une transposition atomique analogue à celle que nous avons signalée pour la cinchonine à la suite de la méthylation. Pour pouvoir apprécier dans ce cas particulier, la valeur pharmacodynamique du méthyle, on devrait comparer la méthyl-quinine à la base dont elle dérive par un simple remplacement d'un H par un CH_3 c'est-à-dire à la quino-toxine (1). On peut d'ores et déjà prévoir que des recherches

(1) BÉHAL. Chimie organique, II, p. 902.

ultérieures au sujet de ce dernier produit, démontreront son pouvoir convulsivant. Il nous semble même probable, que son action doit être très voisine de celle de la méthylquinine.

Envisageons maintenant le changement produit dans l'action physiologique par la transformation des bases tertiaires en bases quaternaires.

Que ce soit la cinchonine elle-même, la méthylcinchonine ou la diméthylcinchonine, il suffit de transformer ces produits en bases quaternaires ou deux fois quaternaires pour que leur pouvoir convulsivant disparaisse complètement et soit remplacé par un pouvoir paralysant. Il en est de même avec la quinine, la méthylquinine et la pyridine.

Quinine — <i>produit l'ivresse</i>	— Iodométhylate de quinine	} Paralysants
Méthylquinine <i>convulsivant</i>	— Iodométhylate de méthylquinine	
Pyridine <i>stupéfiant</i>	— Iodométhylate de pyridine	

Il nous semble permis d'affirmer que ce n'est pas la fixation d'un ou de plusieurs résidus alcooliques à l'azote nucléaire de l'alcaloïde qui transforme ce dernier en poison paralysant.

Cette action paralysante est due plutôt à la disposition atomique particulière, propre aux bases quaternaires.

L'étude toxicologique en effet de toutes les bases quaternaires qui ont été jusqu'ici l'objet d'expériences a abouti aux mêmes résultats.

L'iodométhylate de strychnine fut la première base quaternaire dont on a étudié l'action physiologique.

Préparé par Stahl Schmidt en 1859 (1), qui ne lui attribue aucune action physiologique, ce dérivé a été depuis l'objet de nombreuses études dont des résultats sont contradictoires. Schroff en 1866 trouve que le nitrate de méthylstrychnine (ou méthylstrychnium) aurait un pouvoir curarisant passager suivi de tétanisation.

Jolyet et Cahours ont trouvé que les sels de méthylstrychnium étaient moins tétanisants que la strychnine ; Brown und Fraser nient le pouvoir convulsivant du méthylstrychnium et supposent que les préparations qui servaient à ces observateurs contenaient une partie de strychnine non transformée en iodométhylate.

Faure (2) n'est pas arrivé à observer de convulsions à la suite des injections de méthylstrychnium ; l'auteur a même fait des expériences pour voir si ce produit ne pouvait remplacer l'emploi du curare dans le traitement du tétanos !

Tillie a repris en 1890 (3) ces études importantes.

D'après cet observateur le sulfate de méthylstrychnium posséderait un pouvoir convulsivant très prononcé qui n'est pas dû à la présence de strychnine libre comme l'avaient supposé quelques auteurs, mais bien au produit lui-même. Cette action tétanisante aurait échappé aux autres observateurs à cause de la courte durée de leurs expériences.

L'auteur conclut que « l'addition de ClH^3I n'occasionne pas, comme cela a été généralement admis, un chan-

(1) Poggendorf. *Annal*, *cvm*, 513.

(2) Faure. Thèse de Dorpat (Juriew), 1880,

(3) *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1890, *xxvii*, p. 1.

gement complet de l'action, mais provoque seulement une modification de l'ordre et de l'intensité des phénomènes caractéristiques pour la strychnine. »

M. Pouchet (1) attribue aussi au méthylstrychnium un pouvoir tétatinisant.

Quoique il en soit l'iodométhylate de strychnine agit entre autres sur les terminaisons des nerfs moteurs à la façon du curare. Ce fait n'a été nié par personne.

Toutefois nous croyons que, jusqu'à nouvel ordre, il est difficile d'expliquer les faits contradictoires signalés par les auteurs, et que seules de nouvelles recherches permettront d'élucider ce problème.

Les exemples de bases quaternaires à action physiologique analogue à celle de curare sont si nombreux que nous ne croyons pas nécessaire de les citer tous. Nous nous bornerons à énumérer quelques-uns d'entre eux qui nous paraissent les plus typiques.

Les expériences de Brown et Fraser sur les iodométhylates et les méthylsulfates des alcaloïdes convulsivants, tels que la brucine, la thébaïne, la codéine, la nicotine sont très démonstratives. L'addition d'une molécule de CH_3I à leur azote nucléaire abolit complètement leur pouvoir convulsivant. Toutes ces bases quaternaires, à l'exception de l'iodométhylate de nicotine, agissent sur les terminaisons des nerfs moteurs à la façon de curare.

L'iodométhylate de morphine provoque également la paralysie tout en conservant le pouvoir narcotique de la

(1) G. POUCHET. Leçons de Pharmacodynamie, leçon 24, p. 570.

morphine. Les bases quaternaires que nous venons d'énumérer sont de beaucoup moins toxiques que les alcaloïdes dont elles proviennent. Ainsi l'iodométhylate de thébaïne serait 30 fois moins actif que la thébaïne, l'iodométhylate de nicotine, 80 fois moins toxique que la nicotine. D'un autre côté l'iodométhylate d'atropine qui, tout en étant paralysant, conserve le pouvoir mydriatique de l'atropine, serait à peu près 5 fois plus toxique chez le lapin que l'atropine; le sulfate correspondant de ce dérivé méthylé, plus soluble, est encore beaucoup plus actif que l'iodométhylate. Les bases quaternaires que nous avons décrites personnellement sont toutes beaucoup plus actives que les alcaloïdes dont elles dérivent.

Il est encore impossible de savoir ou de prévoir dans quel sens s'effectuent les variations de toxicité (accentuation ou diminution) lorsqu'une base tertiaire est transformée en base quaternaire.

Nous parlerons plus loin des expériences de Brown et Fraser et de celles de Cahours, Jolyet et Pelissard, à propos de l'action des dérivés alkylés de la conine.

Hoppe Soyler (1), a étudié l'action du diméthylsulfate de diquinolyline, base deux fois quaternaire.

Ce produit paralyse, d'après l'auteur, les terminaisons des nerfs moteurs périphériques. Comme nous l'avons dit dans la préface, l'auteur attribue cette action à la présence des 2 CH_3 attachés à 2 azotes. Il serait peut être plus juste d'expliquer le pouvoir paralysant de ce produit par les propriétés quaternaires de ces deux azotes.

(1) Arch. fur, exp. Path. und Pharm. xxiv, 241

Comme autre exemple, nous citerons les expériences de Bochefontaine (1) sur l'action physiologique du chlorure d'oxyméthylquinoléine-ammonium.

« Ce produit, dit l'auteur, n'a pas d'action sur les muscles, sur les centres nerveux, ni sur les nerfs sensibles, Il agit sur la grenouille à la façon du curare, c'est-à-dire en empêchant les excitations motrices de passer du nerf au muscle. »

Les bases quaternaires de la série grasse et de la série aromatique, où l'azote ne fait pas partie du noyau comme l'iodure de tetraméthylammonium, l'iodure de tetraméthylammonium (2), la choline qui est un hydrate de triméthylloxéthylammonium (3), et autres bases quaternaires analogues, agissent toutes de la même façon, c'est-à-dire en paralysant les terminaisons des nerfs moteurs périphériques.

Cette action spéciale sur les terminaisons nerveuses produite par les bases quaternaires a donné l'occasion à Boehm dans une communication privée à Santeson (4) d'exprimer l'opinion suivante : « il est probable que les propriétés quaternaires de l'azote sont une des conditions chimiques nécessaires pour provoquer l'action paralysante intense sur les terminaisons nerveuses. »

Nous ne pouvons que nous associer à cette hypothèse tout en nous réservant le droit de revenir sur la question des changements produits par l'alkyle substitué que

(1) C. R. XCV, 1293.

(2) Rabuteau C. R. LXXVI, 887.

(3) Cervello Annal. di chim. med. farm. 1885, 298.

(4) Arch. f. exp. Path. und Ph. XXXV, 29.

l'auteur Santesson, traite à la page 27 de son travail

Quand aux changements produits par l'introduction d'un résidu alcoolique fixé à l'azote, on est malheureusement loin de proposer une hypothèse qui soit plus ou moins proche de la vérité. Ainsi au point de vue qualitatif, l'introduction des radicaux alcooliques dans la molécule de Az H^3 ne change pas sensiblement son action. Ils n'augmentent pas non plus sa toxicité : la triméthylamine par exemple est trois fois moins toxique que l'ammoniaque (1).

D'après Rabuteau (loc. cit.), les amines primaires, secondaires et tertiaires depuis la méthylamine jusqu'à l'aniline sont comparables par leurs effets à ceux des composés ammoniacaux ordinaires, et sont des poisons musculaires à hautes doses.

D'après Brunton and Cash (2) la méthylamine et l'éthylamine ont une action plus forte sur les terminaisons nerveuses que la diméthyl et triméthylamine.

Jolyet et Cahours en étudiant l'action physiologique des dérivés alkylés de l'aniline ont trouvé que ces dérivés produisent, « l'abolition de la spontanéité, stupeur » (chez la grenouille). Ils abolissent l'action du centre cérébro-rachidien, tandis que l'aniline provoque l'excitation de ces centres et occasionne des convulsions cloniques, ce qui montre que ces radicaux introduisent avec eux dans l'aniline certaines propriétés physiologiques qui leur sont propres.

(1) Nothnagel et Rossbach, page 108.

(2) Proceedings of the Royal soc. of. London, 1883, xxxv, 324-3.

Nous tenons à remarquer que les auteurs ne comparent nullement l'action de ces dérivés à celle des bases quaternaires; qu'ils n'ont fait leurs expériences que sur les grenouilles et qu'ils ne donnent aucune conclusion relative à l'action spécifique de CH^3 .

Quand à l'action communiquée aux alcaloïdes à base pyridique par la fixation d'un alkyle à leur azote nucléaire, nous n'avons pu trouver qu'une seule observation; celle de Cahours Jolyet et Pelissard et de Brown et Fraser sur l'éthyl et la méthylconicine.

Nous avons déjà cité les conclusions de Pelissard relatives à l'action de l'éthylconine (chap. 1). Voici la description des phénomènes que présente un chien empoisonné par le chlorure d'éthylconine (0,33 ctgr. à 11 h. 15 m.) « 11 h. 30. Violente attaque de convulsions avec opisthotonos durant à peu près une 1/2 minute. Nouvelle injection de 16 ctgr. dans 10 minutes; quelques mouvements convulsifs continus. Petits mouvements cloniques des pattes continuent. Les convulsions cessent, mais il y a tout le temps de petites contractions fibrillaires dans les différents muscles. A la suite de respiration artificielle, l'animal revient; on note des mouvements convulsifs dans les membres, la raideur du coup, opisthotonos. Les pattes sont raides et tendues, la moindre excitation provoque des convulsions. »

On voit que le remplacement de l'hydrogène par CH^3 dans la conicine n'abolit pas les convulsions qui précèdent la paralysie, au contraire « il les rendrait plus intenses, et plus durables. »

Si l'on compare cette action avec celle de l'iodure de diéthylconium qui est curarisant et ne provoque point de convulsions, nous voyons que l'on peut appliquer ici la même interprétation chimique que celle que nous avons donnée aux résultats de nos expériences. En effet, le premier C^3H^3 qui remplace H fixé à l'azote nucléaire, transforme la conine en une base tertiaire et par conséquent ne change presque pas l'action physiologique de la conine; tandis que la transformation de l'éthylconine en une base quaternaire, l'iodure de diéthylconium, abolit complètement l'action convulsivante de la base primitive.

Nos expériences qui nous ont permis de comparer entre elles des bases isomères, tertiaires d'un côté et quaternaires d'un autre, démontrent que la fixation des alkyles à elle seule n'est pas capable de transformer le poison convulsivant en un poison paralysant, et que la disposition atomique correspondante aux bases quaternaires est indispensable pour communiquer à la base d'origine cette action paralysante.

Vu cette différence fondamentale entre l'action des bases alkylées tertiaires et quaternaires tant au point de vue chimique que physiologique, nous nous permettons de proposer une nomenclature nette et précise pour éviter dans l'avenir la possibilité des confusions qui se produisaient jusqu'ici :

C'est ainsi que Nothnagel et Rossbach parlent de dérivés-alkyliques des alcaloïdes « dans lesquels H est remplacé par un radical d'éthyle, de méthyle et d'amyle » (chap. I, p. 13) sans considérer que les dérivés qu'ils

signalent sont des bases quaternaires, c'est-à-dire des produits d'addition et non pas de substitution. Ils commettent en outre une faute, car les bases tertiaires dont ils citent les dérivés alkylés, ne contiennent pas d'H lié à l'azote.

Santesson commet une erreur en parlant dans son travail des « Alkylsubstitutionsprodukte » tels que méthylquinine, méthyleinchonine, amyleinchonine, etc. ; par cette appellation, il entend, sans doute, désigner *les produits d'addition*, c'est-à-dire des bases quaternaires. Le lecteur, devant cette façon de s'exprimer, pourrait se faire une fausse opinion sur la valeur pharmacodynamique du radical alcoolique substitué à l'hydrogène,

Il faut donc s'entendre : aussi ne devrait-on jamais donner aux bases quaternaires les noms de « méthylmorphine, éthylcodéine, amylquinine » etc., mais bien ceux de « iodure ou chlorure de méthylmorphium, sulfate de méthyleinchonium, iodure d'éthylquinium » etc., à l'exemple de Cahours, Jolyet, etc.

Cette nomenclature de s'adaptant pas à toutes les langues, nous croyons qu'il serait plus rationnel de les dénommer ainsi : « iodométhylate d'atropine, éthylsulfate de quinine, dichlorométhylate de cinchonine, iodométhylate d'éthylconicine » etc. De cette façon on verrait de suite que l'on a affaire à une base quaternaire.

Par contre on devrait réserver la dénomination de « méthyleinchonine, méthylconicine, éthylquinine, diméthyleinchonine » etc., exclusivement aux bases dans lesquelles un ou plusieurs groupes alkyls sont fixés à l'azote sans que la base devienne quaternaire.

Nous croyons qu'en adoptant cette nomenclature on pourrait, dans l'avenir, éviter les erreurs et les malentendus dont nous avons cité plus haut quelques exemples.

Quant à l'application à la clinique des résultats de nos observations, on ne peut pas encore prévoir la portée qu'ils pourraient peut-être avoir. Il est possible que des expériences ultérieures plus détaillées sur les animaux avec les produits qui ont fait l'objet de notre thèse, démontreront leur utilité thérapeutique.

Mais quand bien même ces produits ne pourraient trouver aucune application clinique immédiate, ils pourraient peut-être la servir d'une façon indirecte en apportant un peu de lumière à la question de l'action pharmacodynamique des différents groupes chimiques.

CONCLUSIONS

1° La fixation d'un méthyle à l'azote de la cinchonine ne modifie pas son pouvoir convulsivant.

2° La méthylecinchonine et la cinchotoxine sont deux fois plus toxiques que la cinchonine à cause d'une transposition atomique $\text{HOC} - \text{Az}$ en $\text{OC} - \text{Az H}$.

3° Le premier et le deuxième méthyle fixé à l'azote de la cinchotoxine ne changent pas la dose toxique du produit primordial.

4° Toutes les bases quaternaires dérivées de la cinchonine quelque soit le nombre des alkyles fixés à l'azote sont des poisons paralysants.

5° Ces conclusions sont applicables aux bases correspondantes de la quinine.

6° Le pouvoir paralysant des bases quaternaires est dû non pas à la fixation des alkyles à l'azote nucléaire mais à la disposition atomique particulière de ces bases.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu : LE DOYEN,

G. POUCHET.

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

GREARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

- BOCHEFONTAINE. — Pouvoir toxique de la quinine et de la cinchonine. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1883. XCVI., 503-506.
- BOCHEFONTAINE. — Expériences pour servir à l'étude des propriétés physiologiques du Chlorure d'oxéthylquinoléine-ammonium. *C. R. Ac. Sc. Paris*. 1882. XCV., 1293-1294.
- BOCHEFONTAINE. — Action de la cinchonidine et de la cinchonine sur la circulation des Mammifères supérieurs, au moment où ces alcaloïdes produisent leurs effets convulsivants. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1884, 8^{me} série. XXXVI, 425-428.
- A CRUM BROWN AND R. FRASER. — On the connection between chemical Constitution and Physiological Action. *Part I.* On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia and Nicotia. *Part II.* On the Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia. — Sur la relation entre la constitution chimique et l'action physiologique. *Part. I.* Sur l'action physiologique des bases ammoniacales dérivées de la strychnine, de la brucine, de la thébaïne, de la codeïne, de la morphine. *Partie II.* Sur l'action physiologique des bases ammoniacales dérivées de l'atropine et de la conine. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh.*, 1868-1869. XXV., 151-203; 693-739.
- AD. CLAUS UND H. MUELLER. — Methyl-derivate des Cinchonins. — Dérivés méthylés de la cinchonine. *Ber. der. d. chem. Gesellsch. Berlin*, 1880. XIII., 2290-2294.

- AD. CLAUS UND F. MALLMANN. — Methyl-und aethyl-derivate des Chinins. — Des dérivés méthylés et éthylés de la Quinine. *Ber. der. d. chem. Gesellsch. Berlin*, 1881. XIV., 76-80.
- M. FREUND UND W. ROSENSTEIN. — Zur Kenntniss des Cinchonsins. — Contribution à l'étude de la cinchonine. *Ber. der. chem. Gesellsch. Berlin*, 1893, XXV, p. 880- 882. *Iust. Liebigs Annalender Chemie, Leipzig und Heidelberg*, 1893, CCLXXVII., 277-290.
- E. GRIMAUD en collaboration avec LABORDE et BOURRU. Sur les homologues de la quinine ; leur action physiologique et thérapeutique. *C. R. Ac. Sc. Paris* 1894. CXVIII., 1303-1306.
- O. HINSBERG UND G. TEUPEL. — Ueber die Wirkung des P-Amidophenols und einiger Derivate desselben. — Sur l'action des P-amidophénol et de quelques uns de ses dérivés. *Arch. für exp. Path. und Pharm. Leipzig*. 1899. XXXIII, 216-250.
- G. HOPPE SEYLER. — Ueber die Wirkung des Chinotoxins (Dichinolyldimethylsulfat). — Sur l'action de la quinotoxine (Diméthylsulfate de dichinolyline). *Arch. für exp. Path. und. Pharm. Leipzig*, 1888. XXIV, 241-246.
- A. JOANIN. — Toxicologie comparée de quelques azols. *Thèse inaugurale. Fac. Méd. Paris*. O. Doin, éditeur ; in-8°, 60 p. 2 planches.
- E. JOLYET et A. CAHOURS. — Sur l'action physiologique de la méthylaniline, de l'éthylaniline et de l'amylaniline, comparée à celle de l'aniline. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1868, LXVI, 1131-1132.
- F. JOLYET et A. CAHOURS. — Recherches relatives à l'action physiologique des iodures de méthylstrychnium et d'éthylstrychnium. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1868. LXVII ; 904-906.
- F. JOLYET, A. CAHOURS et PELISSARD. — Sur l'action physiologique de l'éthylconine et de l'iodure de diéthylconium comparée à celle de la conine. *Gaz. médicale de Paris*, 1869.

3^e série, XXIV, 535-537; 548; 560. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1869. LXVIII; 149-151.

JOHN G. M. KENDERICK. — Report on the physiological action of the chinoline and pyridine series of compounds. Rapport sur l'action physiologique de la quinoléine, de la pyridine et de leurs dérivés, *British medical Journal. Londres*, 1878, Mai, 4; Suppl. 94-100.

M. P. LANGLOIS. — Etude sur la toxicité des isomères de la cinchonine dans la série animale. Physiologie. *Travaux du laboratoire de M. Charles Richet, Paris*, 1895. III, 53-65.

LABORDE. — Sur le mécanisme physiologique de l'action des alcaloïdes convulsivants du Quinquina: cinchonine, cinchonidine, quinidine. *La tribune médicale, Paris*, 1886. 232-235; 243-245; 284-285; 292-295.

LABORDE. — Sur l'action comparée de la quinine, de la cinchonine et de la cinchonidine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1877, 6^{me} série, XXIX, 257-259.

LABORDE. — L'expérimentation appliquée à l'étude des succédanés en thérapeutique. La quinine et la cinchonine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1882, 7^{me} série, XXXIV, 675-679. — Sur l'action de la quinine. *Ibid.* 1883, XXXV, 11-12. — La quinidine, son action physiologique comparée avec celle de la quinine, d'un côté, de la cinchonine et de la cinchonidine de l'autre. *Ibid.*, 1883. XXXV, 475-476.

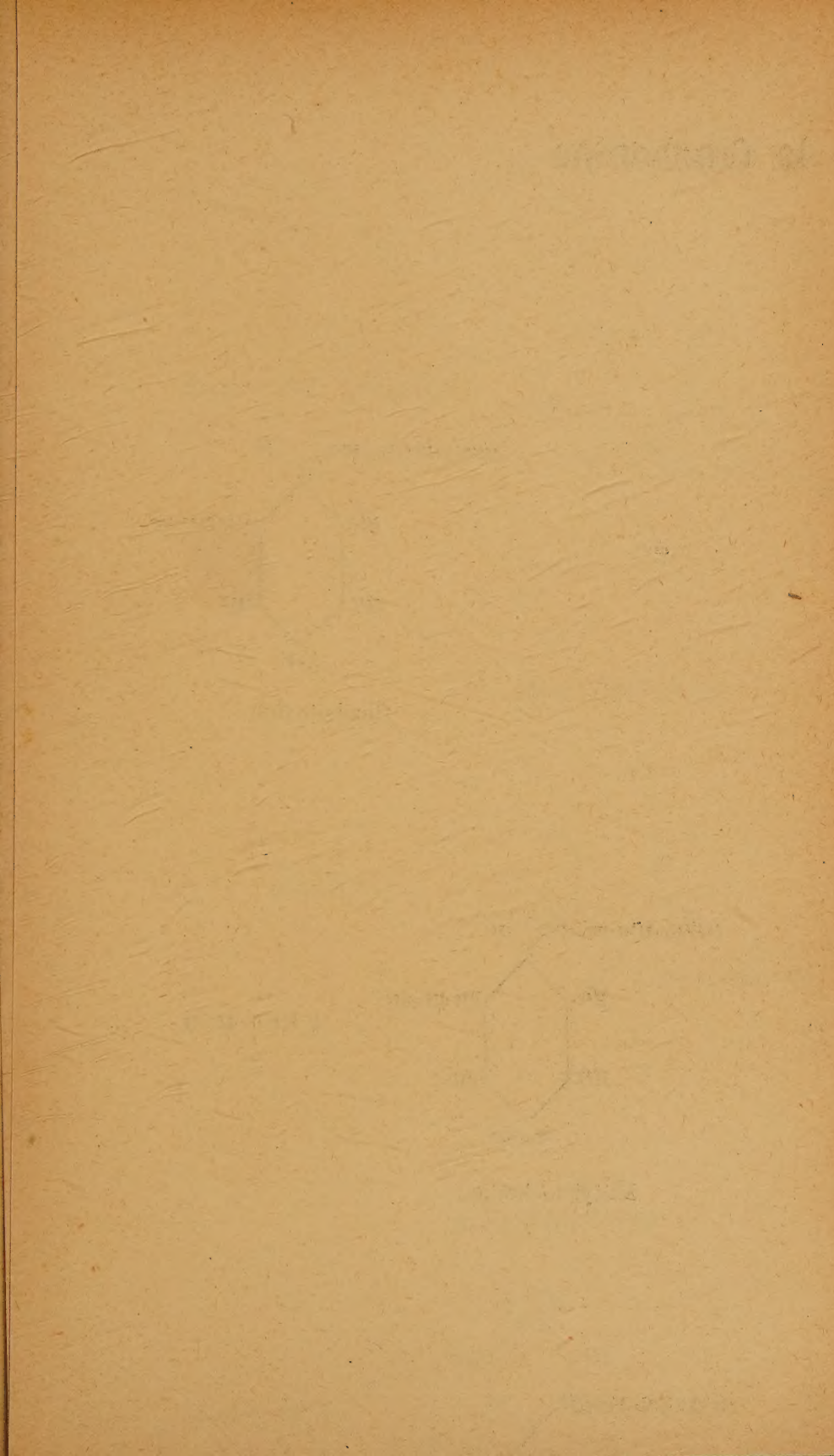
VON MILLER UND RHODE. — Zur Constitution des Cinchonins. Sur la constitution de la cinchonine. *Ber. der d. Chem. Gesellsch. Berlin.* 1894. XXVII., 1187-1190; 1279-1281. *Ibid.*, 1895; XXVIII., 1056-1077.

AMÉ PICTET. — La constitution chimique des alcaloïdes végétaux. *Deuxième édition. Paris*, 1897. Masson éd. 421 p. in 8°.

G. POUCHET. — Leçons de Pharmacodynamie et de Matière médicale. *Première série*, in-8° Paris 1900. O. Doin, éditeur, 700 pages, 44 figures.

LOUIS PELISSARD. — Contribution à l'étude des effets physiologiques de la conine, de l'éthyleonine, de l'iodure diéthyleonium

- et de quelques autres poisons sur la fonction motrice des nerfs. *Thèse inaugurale, Fac. Méd. Paris*, 1869, 64 pages.
- RABUTEAU. — Des effets toxiques des iodures de tetraméthylammonium et de tetramylammonium. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1873, LXXVI., 887-890.
- W. ROSENSTEIN. — Beitrage zur Kenntniss des Cinchonins. Contribution à l'étude de la cinchonine. *Thèse inaugurale Fac. Phil. Berlin*, 1893, 42 pages.
- W. ROSENSTEIN. — Contribution à l'étude des relations entre la constitution chimique et l'action physiologique des dérivés alkylés des alcaloïdes. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1900, CXXX., 752-755.
- G. SÉE et BOCHEFONTAINE. — Action physiologique du sulfate de quinine sur l'appareil circulatoire chez l'homme et chez les animaux. *C. R. Ac. Sc. Paris* 1883, XCVI., 266-268.
- W. v. SCHRÖDER. — Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. — Sur l'action diurétique de la caféine des produits appartenant au même groupe. *Arch. für exp. Path. und. Pharm. Leipzig*, 1888, XXIV, 85-108.
- C. SANTESSON. — Versuche über die Nervenendwirkung methylirter Pyridin-Chinolin-Isochinolin- und Thallinverbindungen. — Expériences à propos de l'action sur les terminaisons nerveuses des dérivés méthylés de la pyridine, de la quinoléine de l'isoquinoléine, et de la Thalline. *Arch. für exp. Path. und Pharm., Leipzig*, 1895, XXXV., 23-56.
- J. TILLIE. — Parallèle zwischen den Wirkungen des Curarins und Methylstrychnins. Comparaison de l'action de la curarine avec celle de la Methylstrychnine. *Arch, für exp. Path. und Pharm. Leipzig*, 1890, XXVII., 17-21.



BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE DEVERDUN ET JAGUIN.
